



TESIS DOCTORAL

RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO TRAS TRATAMIENTOS CURATIVOS DEL HEPATOCARCINOMA EN UNA POBLACIÓN DE GRAN DISPERSIÓN GEOGRÁFICA

FRANCISCO GABRIEL ONIEVA GONZÁLEZ

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y
CELULAR, BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA**

Conformidad del Director:

Fdo.: Gerardo Blanco Fernández

2020

A mi mujer, Isabel.

*Porque sin ti, nada de esto hubiera sido posible
y por regalarme tu amor todos los días.*

A Fran, mi hijo.

*Por ser el motor de mi vida y el regalo más
lindo que he recibido*

AGRADECIMIENTOS

Siempre he creído que con esfuerzo y perseverancia una persona puede llegar a conseguir sus metas. Es mi filosofía de vida, una filosofía inculcada desde mi niñez por mis padres. Prueba de ello es esta tesis doctoral que comenzó a fraguarse allá por 2010 durante mi segundo año de residencia como un trabajo fin de máster.

Quisiera comenzar mi agradecimiento al Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático por su buen hacer y su profesionalidad, sirviendo de guía y esperanza a los pacientes afectos por esta patología en nuestra región.

A mi tutor de tesis, Pedro. Gracias por tu apoyo incondicional y por facilitarme el trabajo en todo lo que has podido.

A mi director de tesis, Gerardo. Es un orgullo que te haya tenido como adjunto, como tutor durante la residencia y ahora como director de mi tesis. Has sido y eres un referente para mí. Gracias por tu apoyo desde el primer momento y por hacer este viaje más fácil con tu ayuda.

A mis compañeros de residencia, en especial a Jesús Márquez, Diego López y Jesús Santos por ser un estímulo constante y continuo durante las largas horas que hemos compartido en el hospital.

A Rosa Roldán y a Pura Moral, sin vuestro trabajo nunca hubiera podido reunir toda la información para llevar a cabo este trabajo.

Al Servicio de Cirugía General y del Apto. Digestivo del Hospital Universitario de Badajoz, gracias por iniciarme en este emocionante mundo de la cirugía y ser mi guía durante mis primeros años como cirujano.

A todos los compañeros con los que he coincidido en el Hospital de Don Benito-Villanueva, porque a vuestro lado ha sido más fácil desarrollarme en lo que más me apasiona, la cirugía.

A Juan, Dolores y María José, porque siempre me he sentido como en casa con vosotros y me habéis acogido desde el primer día como un miembro más de vuestra familia. Gracias.

A mis hermanos, Agustín y Gema, porque siempre habéis estado ahí cuando os he necesitado y me habéis apoyado en cada una de mis decisiones, sin reproches y sin condiciones. Os quiero.

A mis padres, Gabriel y Paqui. Todo lo que soy en esta vida es gracias a vosotros, a vuestras enseñanzas y a vuestro esfuerzo. Gracias a vosotros he podido conseguir realizar mi sueño de poder ayudar a los demás en este arte de la cirugía. Nunca os lo podré agradecer lo suficiente. Os quiero.

Y finalmente, a ti, mi vida, mi luz, mi camino, mi bien. Isabel, no solo eres mi mujer, eres mi amiga, mi confidente, mi consejera y mi compañera de viaje, de nuestro viaje. Gracias porque junto a ti soy mejor persona y porque siempre me haces ver las cosas desde otro punto de vista. Por aguantarme tantos y tantos años y por darme ese aliento que en tantas ocasiones he necesitado. Gracias por darme a nuestro Fran, lo más maravilloso que hemos hecho entre los dos.

ABREVIATURAS

CHC: Hepatocarcinoma

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AFP: Alfafetoproteína

AgHBe: Antígeno virus hepatitis B

AgHBs: Antígeno superficie virus hepatitis B

AIAT: α -1-antitripsina

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

CDA: Coeficiente de difusión aparente

CEH: Contrastes específicos del hepatocito

CESF: Criterios expandidos de San Francisco

CK19: Citokeratin 19

CM: Criterios de Milan

cm: Centímetros

DCP: Des- γ -carboxiprotrombina

dl: decilitro

DM: Diabetes mellitus

EASL: European Association for the Study of the Liver

EE.UU.: Estados Unidos

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

EHNA: Enfermedad hepática no alcohólica

EPI: Éxito postoperatorio inmediato

ETA: Embolización transarterial

EVP: Embolización venosa portal

FDA: Food and Drug administration

g: Gramo

GPL3: Glicoproteína L-3

hab.: Habitantes

HH: Hemocromatosis hereditaria

HPCR: Hipertensión portal clínicamente relevante

IBM: International Business Machines

IC: Intervalo de confianza

IE: Inyección de etanol

IMC: Índice masa corporal

Km: Kilómetros

Km²: Kilómetros cuadrados

L: Litro

LCA: Lens culinaris agglutinin

LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System

LOE: Lesión ocupante de espacio

Log: Logaritmo

mAU: Mili-Unidades de Absorbancia

mcmol: Micromol

mcg: Microgramo

mg: miligramo

ml: mililitro

mTOR: Proteína mammalian target of rapamycin

ng: nanogramo

OHSP: Óxido de hierro superparamagnético

PAI: Porfiria aguda intermitente

PIVKA II: Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K o antagonistas II

QETA: Quimioembolización transarterial

RETH: Registro Español de trasplante hepático

RF: Radiofrecuencia

RH: Resección hepática

RHA: Resección hepática anatómica

RHF: Remanente hepático futuro

RHNA: Resección hepática no anatómica

RM: Resonancia magnética

RMCDM: RM con contraste dinámico mejorado

RMD: RM de difusión

SEER: Database of National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SPSS: Statistical package for the social sciences

TC: Tomografía computerizada

TCAP: TC con arterio-portografía

TCDM: TC dinámica multidetectora

TCDE: TC de doble energía

TCVP: TC con volumetría-perfusión

TH: Trasplante hepático

UCSF: Universidad de California de San Francisco

US: Ultrasonido

USIO: Ultrasonido intraoperatorio

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

VHD: Virus hepatitis D

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

vs: Versus

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	5
ABREVIATURAS	7
ÍNDICE CONTENIDOS	11
ÍNDICE FIGURAS	23
ÍNDICE TABLAS	27
1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1 CONCEPTO.....	33
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL HEPATOCARCINOMA	33
1.2.1 CHC y área geográfica	33
1.2.2 CHC y sexo	35
1.2.3 CHC y edad	35
1.2.4 HCC y raza	36
1.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DEL CHC	36
1.3.1 Origen vírico.....	37
1.3.1.1 Infección por VHB.....	37
1.3.1.1.1 Etiopatogenia.....	38
1.3.1.2 Infección por VHC.....	39
1.3.1.2.1 Etiopatogenia.....	39
1.3.1.3 Coinfecciones.....	40
1.3.1.3.1 VHB y Virus de la hepatitis D	40
1.3.1.3.2 VHB y VHC	40
1.3.1.3.3 VHC y VIH	41
1.3.2 Alcohol	41
1.3.2.1 Etiopatogenia	41
1.3.3 Esteatohepatitis no alcohólica o Enfermedad hepática grasa no alcohólica	42
1.3.4 Toxinas medioambientales	42
1.3.4.1 Aflatoxina	42
1.3.4.2 Agua potable contaminada.....	43
1.3.4.3 Nuez asiática de Betel o nuez de areca	43
1.3.5 Otras causas.....	43
1.3.5.1 Diabetes Mellitus, Obesidad y Tabaco	43
1.3.5.2 Hemocromatosis	43
1.3.5.3 Déficit de alfa-1-antitripsina	44
1.3.5.4 Porfiria aguda intermitente	44
1.3.5.5 Colelitiasis y colecistectomía.....	44
1.3.5.6 Polimorfismo del factor de crecimiento epidérmico y expresión de su receptor	44
1.3.6 Lesiones precancerosas	44
1.3.6.1 Cirrosis.....	44
1.3.6.2 Nódulos Displásicos.....	45
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y estudio DE EXTENSIÓN DEL CHC	46
1.4.1 Manifestaciones clínicas.....	46
1.4.2 Diagnóstico del CHC.....	46
1.4.2.1 Marcadores tumorales	48
1.4.2.1.1 AFP.....	48
1.4.2.1.2 Micro-ARN circulante.....	49
1.4.2.1.3 AFP-L3.....	50

1.4.2.1.4	Des- γ -carboxiprotrombina (también conocida como "Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K o antagonistas II").....	50
1.4.2.1.5	Glypican-3.....	51
1.4.2.1.6	Citokeratin 19.....	51
1.4.2.1.7	Otros biomarcadores	51
1.4.2.2	Pruebas de imagen	52
1.4.2.2.1	Categorización del Liver Imaging Reporting and Data System.....	53
1.4.2.2.2	Ultrasonido	53
1.4.2.2.3	Tomografía computerizada	54
1.4.2.2.3.1	TC dinámica multidetectora	54
1.4.2.2.3.2	TC de doble energía.....	55
1.4.2.2.3.3	TC con arterio-portografía.....	55
1.4.2.2.3.4	TC con volumetría-perfusión	56
1.4.2.2.4	Resonancia magnética	56
1.4.2.2.4.1	Contrastes específicos del hepatocito	56
1.4.2.2.4.2	RM convencional.....	57
1.4.2.2.4.3	RM de difusión	57
1.4.2.2.4.4	RM con contraste dinámico mejorado.....	58
1.4.2.2.5	Arteriografía	58
1.4.2.2.6	Tomografía de emisión de positrones	58
1.4.2.3	Diagnóstico histopatológico.....	59
1.4.3	Estudio de extensión.....	60
1.5	VIGILANCIA DEL CHC	60
1.5.1	Pacientes que requieren vigilancia	61
1.5.2	Metodología para la vigilancia	62
1.6	SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA.....	64
1.6.1	Clasificación de Child-Pugh.....	64
1.6.2	Clasificación de Okuda	65
1.6.3	Sistema TNM de la Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for international Cancer Control (UICC).....	65
1.6.4	Model for end-stage liver disease o <i>Score MELD</i>	66
1.6.5	Sistema Cancer of the Liver Italian Program	66
1.6.6	Sistema de Barcelona-Clinic-Liver-Cancer.....	67
1.6.7	Score Albumin-bilirubin o Score ALBI	68
1.6.8	Modelo Risk Estimation of Tumor Recurrence After Trasnsplant y Modelo of Recurrence after Liver Trasplantation score.....	68
1.7	TRATAMIENTO DEL CHC	69
1.7.1	Resección hepática	71
1.7.1.1	Evaluación preoperatoria del paciente candidato a la RH	71
1.7.1.1.1	Evaluación de la reserva hepática	71
1.7.1.1.1.1	Evaluación de la función hepática	71
1.7.1.1.1.2	Evaluación del volumen de remanente hepático futuro.....	72
1.7.1.1.1.3	Papel de la Embolización Venosa Portal en el paciente con CHC y RHF pequeño	72
1.7.1.1.2	Evaluación de la extensión tumoral	72
1.7.1.1.2.1	Tamaño tumoral.....	72
1.7.1.1.2.2	Multifocalidad	73
1.7.1.1.2.3	Metástasis ganglionares regionales	73
1.7.1.1.2.4	Rotura tumoral.....	74
1.7.1.1.2.5	Metástasis a distancia	74

1.7.1.1.3	Terapia neoadyuvante	75
1.7.1.2	Técnica quirúrgica	75
1.7.1.2.1	Estadificación intraoperatoria	75
1.7.1.2.2	Tipo de resección: anatómica o no anatómica	76
1.7.1.2.3	Papel de la RH laparoscópica.....	76
1.7.1.3	Resultados tras la RH.....	77
1.7.1.3.1	Morbilidad y mortalidad postoperatoria.....	77
1.7.1.3.2	Resultados a largo plazo.....	78
1.7.1.3.2.1	Factores relacionados con la función hepática	78
1.7.1.3.2.2	Tipo de RH	79
1.7.1.3.2.3	Invasión vascular	79
1.7.1.3.2.4	Tamaño tumoral.....	79
1.7.1.3.2.5	Número de nódulos.....	80
1.7.1.3.2.6	Márgenes de resección.....	80
1.7.1.3.2.7	Otros factores.....	81
1.7.1.4	Tratamiento adyuvante.....	81
1.7.1.5	Vigilancia tras RH.....	82
1.7.2	Trasplante hepático.....	83
1.7.2.1	CHC dentro de los CM con cirrosis Child-Pugh A.....	84
1.7.2.2	Extensión de los CM.....	85
1.7.2.3	Tiempo en lista de espera.....	87
1.7.2.3.1	Aumentar el número de donantes.....	87
1.7.2.3.2	Sistemas de priorización.....	88
1.7.2.3.3	Aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera.....	88
1.7.2.4	Downstaging	88
1.7.2.5	Resultados	89
1.7.2.5.1	Variables relacionadas con el tumor	89
1.7.2.5.2	Enfermedad hepática subyacente	90
1.7.2.5.3	Grado y tipo de inmunosupresión	91
1.7.3	Ablación mediante radiofrecuencia.....	92
1.7.3.1	Vía de abordaje	93
1.7.3.2	Ablación por RF vs por IE	93
1.7.3.3	Ablación por RF vs RH.....	94
1.7.3.4	Resultados	94
1.7.3.4.1	Morbilidad y mortalidad postRF	94
1.7.3.4.2	Evaluación de la respuesta tras RF.....	95
1.7.3.4.3	Supervivencia global y recidiva tras RF	96
1.7.4	Embolización.....	98
1.7.4.1	Quimioembolización transarterial.....	98
1.7.4.1.1	La QETA como tratamiento primario	98
1.7.4.1.2	La QETA en pacientes con trombosis portal	99
1.7.4.1.3	QETA con microesferas	99
1.7.4.1.4	QETA más Sorafenib	100
1.7.4.1.5	QETA más Ablación por RF	101
1.7.4.1.6	Resultados	101
1.7.4.1.6.1	Mortalidad y morbilidad postQETA.....	101
1.7.4.1.6.2	Repetición del procedimiento.....	102
1.7.4.1.6.3	Resultados a largo plazo	102
1.7.4.2	Radioembolización	103
1.7.4.2.1	Radioembolización vs Quimioembolización	103

1.7.4.2.2	Resultados	104
1.7.4.2.2.1	Morbilidad	104
1.7.4.2.2.2	Resultados a largo plazo	105
2.	JUSTIFICACIÓN	107
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	111
3.1	HIPÓTESIS	113
3.2	OBJETIVOS	113
3.2.1	Objetivo principal.....	113
3.2.2	Objetivos secundarios.....	113
4.	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO	115
4.1	PACIENTES	117
4.1.1	Criterios de inclusión y exclusión	117
4.1.1.1	Criterios de inclusión	117
4.1.1.2	Criterios de exclusión	117
4.1.2	Grupos del estudio.....	118
4.1.2.1	Grupo de RH	118
4.1.2.2	Grupo de TH	118
4.1.2.3	Grupo de RF.....	118
4.2	DEFINICIONES DE VARIABLES	118
4.2.1	Variables epidemiológicas y funcionales	118
4.2.2	Variables diagnósticas:.....	120
4.2.3	Variables previas al tratamiento principal.....	121
4.2.4	Variables operatorias y postoperatorias:	121
4.2.5	Variables patológicas	124
4.2.6	Variables de seguimiento	125
4.3	DIAGNÓSTICO DEL CHC	126
4.4	INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	127
4.5	TÉCNICA QUIRÚRGICA	127
4.5.1	Técnica quirúrgica de resección hepática.....	127
4.5.2	Técnica quirúrgica el trasplante hepático	128
4.5.3	Técnica quirúrgica de la ablación por radiofrecuencia	129
4.5.3.1	Técnica abierta	129
4.5.3.2	Técnica laparoscópica.....	130
4.5.3.3	Técnica percutánea.....	130
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	131
5.	RESULTADOS	133
5.1	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA.....	135
5.1.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	135
5.1.2	Estudio de variables diagnósticas.....	137
5.1.2.1	Prueba diagnóstica	137
5.1.2.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	139
5.1.2.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	139
5.1.2.4	Focalidad tumoral	139
5.1.2.5	Existencia de trombosis portal y enfermedad a distancia	139
5.1.3	Estudio de variables previas a la resección hepática.....	140
5.1.3.1	Tiempo hasta presentación en comité de tumores	140
5.1.3.2	Evolución en lista de espera.....	140
5.1.4	Estudio de variables operatorias y postoperatorias	141
5.1.5	Estudio de variables patológicas	143

5.1.5.1	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	143
5.1.5.2	Suma de diámetros de todas las lesiones	143
5.1.5.3	Focalidad y satelitos	143
5.1.5.4	Distancia al borde de resección.....	144
5.1.5.5	Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula ..	144
5.1.5.6	Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	145
5.1.5.7	Criterios de Milán	145
5.1.6	Estudio de variables de seguimiento	147
5.2	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	148
5.2.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	148
5.2.2	Estudio de variables diagnósticas.....	150
5.2.2.1	Prueba diagnóstica	150
5.2.2.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	152
5.2.2.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	152
5.2.2.4	Focalidad tumoral	152
5.2.2.5	Existencia de trombosis portal	152
5.2.3	Estudio de variables previas al trasplante hepático	153
5.2.3.1	Tiempo hasta presentación en comité de tumores	153
5.2.3.2	Evolución en lista de espera.....	153
5.2.4	Estudio de variables operatorias y postoperatorias	154
5.2.5	Estudio de variables patológicas	156
5.2.5.1	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	156
5.2.5.2	Suma de diámetros de todas las lesiones	156
5.2.5.3	CHC incidental, focalidad y satelitos.....	156
5.2.5.4	Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula ..	157
5.2.5.5	Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	157
5.2.5.6	Tratamiento downstaging y Criterios de Milán en la pieza de explante	157
5.2.6	Estudio de variables de seguimiento	159
5.3	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA.....	160
5.3.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	160
5.3.2	Estudio de variables diagnósticas.....	163
5.3.2.1	Prueba diagnóstica	163
5.3.2.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	164
5.3.2.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	164
5.3.2.4	Focalidad tumoral	165
5.3.2.5	Existencia de trombosis portal y enfermedad a distancia	165
5.3.3	Estudio de variables previas a la radiofrecuencia	166
5.3.3.1	Tiempo hasta presentación en comité de tumores	166
5.3.3.2	Evolución en lista de espera.....	166
5.3.4	Estudio de variables operatorias y postoperatorias	166
5.3.5	Estudio de variables de seguimiento	167
5.4	ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA	169
5.4.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	170
5.4.2	Estudio de variables diagnósticas.....	171
5.4.2.1	Prueba diagnóstica	171
5.4.2.2	Tamaño tumoral	171
5.4.2.3	Focalidad tumoral, trombosis portal y enfermedad a distancia	172

5.4.3 Estudio variables previas a la resección hepática.....	172
5.4.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores	172
5.4.3.2 Evolución en lista de espera.....	173
5.4.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	173
5.4.5 Estudio de variables patológicas	174
5.4.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro	174
5.4.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones	175
5.4.5.3 Focalidad y satelitosis	175
5.4.5.4 Distancia al borde de resección.....	175
5.4.5.5 Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula ..	175
5.4.5.6 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	175
5.4.5.7 Criterios de Milán	175
5.4.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras la resección hepática	177
5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	177
5.5.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	177
5.5.2 Estudio de variables diagnósticas.....	179
5.5.2.1 Prueba diagnóstica	179
5.5.2.2 Tamaño tumoral	179
5.5.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal	179
5.5.3 Estudio variables previas al trasplante hepático.....	180
5.5.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores	180
5.5.3.2 Evolución en lista de espera.....	180
5.5.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	181
5.5.5 Estudio de variables patológicas	183
5.5.5.1 CHC incidental.....	183
5.5.5.2 Tamaño lesión de mayor diámetro.....	183
5.5.5.3 Suma de diámetros de todas las lesiones	183
5.5.5.4 Focalidad y satelitosis	183
5.5.5.5 Invasión vascular, ganglionar, CHC extrahepático y existencia de cápsula	183
5.5.5.6 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	183
5.5.5.7 Tratamiento downstaging y Criterios de Milán	183
5.5.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras el trasplante hepático.....	184
5.6 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	185
5.6.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	185
5.6.2 Estudio de variables diagnósticas.....	186
5.6.2.1 Prueba diagnóstica	186
5.6.2.2 Tamaño tumoral	187
5.6.2.3 Focalidad tumoral	187
5.6.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia	187
5.6.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores	187
5.6.3.2 Evolución en lista de espera.....	187
5.6.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	188

5.6.5	Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras la ablación por radiofrecuencia	189
5.7	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA	190
5.7.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	190
5.7.2	Estudio de variables diagnósticas	195
5.7.2.1	Prueba diagnóstica	195
5.7.2.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	195
5.7.2.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	195
5.7.2.4	Focalidad tumoral	195
5.7.2.5	Enfermedad a distancia	195
5.7.3	Estudio de variables previas a la resección hepática	196
5.7.3.1	Tiempo hasta presentación en comité de tumores	196
5.7.3.2	Evolución en lista de espera	196
5.7.4	Estudio de variables operatorias y postoperatorias	198
5.7.5	Estudio de variables patológicas	201
5.7.5.1	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	201
5.7.5.2	Suma de diámetros de todas las lesiones	201
5.7.5.3	Focalidad y satelitosis	201
5.7.5.4	Invasión vascular, ganglionar y CHC extrahepático	202
5.7.5.5	Criterios de Milán	203
5.7.5.6	Existencia de cápsula	204
5.7.5.7	Distancia al borde de resección	204
5.7.5.8	Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	205
5.7.6	Estudio de variables de seguimiento	206
5.7.7	Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras la resección hepática	208
5.8	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	208
5.8.1	Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	209
5.8.2	Estudio de variables diagnósticas	213
5.8.2.1	Prueba diagnóstica	213
5.8.2.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	213
5.8.2.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	213
5.8.2.4	Focalidad tumoral	214
5.8.2.5	Existencia de trombosis portal	214
5.8.3	Estudio de variables previas al trasplante hepático	215
5.8.3.1	Tiempo hasta presentación en comité de tumores	215
5.8.3.2	Evolución en lista de espera	215
5.8.4	Estudio de variables operatorias y postoperatorias	216
5.8.5	Estudio de variables patológicas	218
5.8.5.1	CHC incidental	218
5.8.5.2	Tamaño de la lesión de mayor diámetro	219
5.8.5.3	Suma de diámetros de todas las lesiones	219
5.8.5.4	Focalidad y satelitosis	219
5.8.5.5	Invasión vascular, trombosis portal y CHC extrahepático	220
5.8.5.6	Tratamiento downstaging y Criterios de Milán	221
5.8.5.7	Existencia de cápsula	223
5.8.5.8	Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	223
5.8.6	Estudio de variables de seguimiento	224

5.8.7 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras el trasplante hepático	226
5.9 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	226
5.9.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	227
5.9.2 Estudio de variables diagnósticas	231
5.9.2.1 Prueba diagnóstica	231
5.9.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro	231
5.9.2.3 Focalidad tumoral	232
5.9.2.4 Existencia de trombosis portal	232
5.9.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia	233
5.9.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores	233
5.9.3.2 Evolución en lista de espera	234
5.9.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	235
5.9.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia	235
5.9.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia	237
5.9.5 Estudio de variables de seguimiento	238
5.9.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras la ablación por radiofrecuencia	241
5.10 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA	242
5.10.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	242
5.10.2 Estudio de variables diagnósticas	244
5.10.2.1 Prueba diagnóstica	244
5.10.2.2 Tamaño tumoral	244
5.10.2.3 Focalidad tumoral y enfermedad a distancia	245
5.10.3 Estudio de variables previas a la resección hepática	245
5.10.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar	245
5.10.3.2 Evolución en lista de espera	246
5.10.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	246
5.10.5 Estudio de variables patológicas	248
5.10.5.1 Tamaño de lesión de mayor diámetro	248
5.10.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones	248
5.10.5.3 Focalidad y satelitosis	248
5.10.5.4 Invasión vascular, ganglionar, CHC extrahepático	248
5.10.5.5 Criterios de Milán	248
5.10.5.6 Existencia de cápsula	249
5.10.5.7 Distancia al borde de resección	250
5.10.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	250
5.10.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras la resección hepática	251
5.11 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	251
5.11.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales	251
5.11.2 Estudio de variables diagnósticas	253
5.11.2.1 Prueba diagnóstica	253
5.11.2.2 Tamaño tumoral	254
5.11.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal	254
5.11.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático	255
5.11.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar	255

5.11.3.2 Evolución en lista de espera	255
5.11.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	256
5.11.5 Estudio de variables patológicas	257
5.11.5.1 CHC incidental	257
5.11.5.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	257
5.11.5.3 Suma de los diámetros de todas las lesiones	257
5.11.5.4 Focalidad y satelitosis.....	257
5.11.5.5 Invasión vascular, trombosis portal, CHC extrahepático	257
5.11.5.6 Tratamiento downstaging y Criterios de Milán.....	257
5.11.5.7 Existencia de cápsula.....	259
5.11.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	259
5.11.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras el trasplante hepático.....	259
5.12ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA.....	260
5.12.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	260
5.12.2 Estudio de variables diagnósticas	262
5.12.2.1 Prueba diagnóstica	262
5.12.2.2 Tamaño tumoral.....	262
5.12.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal	262
5.12.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia	263
5.12.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar	263
5.12.3.2 Evolución en lista de espera	263
5.12.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	264
5.12.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia	264
5.12.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia	265
5.12.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras la ablación por radiofrecuencia	266
5.13ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA	266
5.13.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	267
5.13.2 Estudio de variables diagnósticas	271
5.13.2.1 Prueba diagnóstica	271
5.13.2.2 Tamaño tumoral.....	271
5.13.2.3 Focalidad y enfermedad a distancia.....	271
5.13.3 Estudio de variables terapéuticas previas a la resección hepática	272
5.13.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar	272
5.13.3.2 Evolución en la lista de espera	272
5.13.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	274
5.13.5 Estudio de variables patológicas	275
5.13.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	275
5.13.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones	276
5.13.5.3 Focalidad y satelitosis.....	276
5.13.5.4 Invasión vascular, ganglionar y CHC extrahepático	277
5.13.5.5 Criterios de Milán.....	278
5.13.5.6 Existencia de cápsula.....	279
5.13.5.7 Distancia al borde de resección	279
5.13.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	280
5.13.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras la resección hepática	281

5.14ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	281
5.14.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	282
5.14.2 Estudio de variables diagnósticas	285
5.14.2.1 Prueba diagnóstica.....	285
5.14.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	286
5.14.2.3 Suma de diámetros de todas las lesiones	286
5.14.2.4 Focalidad tumoral	286
5.14.2.5 Existencia de trombosis portal.....	286
5.14.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático.....	287
5.14.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores	287
5.14.3.2 Evolución en lista de espera	287
5.14.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	288
5.14.5 Estudio de variables patológicas	290
5.14.5.1 CHC incidental	290
5.14.5.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	290
5.14.5.3 Suma de diámetros de todas las lesiones	290
5.14.5.4 Focalidad y satelitosis.....	291
5.14.5.5 Invasión vascular, trombosis portal y CHC extrahepático	292
5.14.5.6 Tratamiento downstaging y Criterios de Milán	292
5.14.5.7 Existencia de cápsula.....	294
5.14.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar	294
5.14.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras el trasplante hepático	295
5.15ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	296
5.15.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales.....	296
5.15.2 Estudio de variables diagnósticas	299
5.15.2.1 Prueba diagnóstica.....	299
5.15.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	299
5.15.2.3 Focalidad tumoral	300
5.15.2.4 Existencia de trombosis portal.....	300
5.15.3 Estudio de variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia	301
5.15.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar	301
5.15.3.2 Evolución en lista de espera	301
5.15.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias	302
5.15.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia	302
5.15.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia	304
5.15.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras la ablación por radiofrecuencia	306
6. DISCUSIÓN	307
6.1 CENTRALIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA	309
6.2 PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA	309
6.2.1 Comparación de los grupos ASB y RAS.....	309
6.2.2 Mortalidad postoperatoria inmediata.....	311
6.2.3 Supervivencia a largo plazo	312
6.2.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad	317
6.3 PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	320
6.3.1 Comparación de los grupos ASB y RAS.....	320
6.3.2 Mortalidad postoperatoria inmediata.....	322

6.3.3 Supervivencia a largo plazo	323
6.3.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad	326
6.4 PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	328
6.4.1 Comparación de los grupos ASB y RAS.....	328
6.4.2 Mortalidad postoperatoria inmediata.....	330
6.4.3 Supervivencia a largo plazo	330
6.4.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad	333
7. CONCLUSIONES	337
8. BIBLIOGRAFÍA	341

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de cáncer de hígado según el área geográfica	34
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de nódulos hallados en screening de pacientes con riesgo de CHC	48
Figura 3. Presentación esquemática de la imagen típica de CHC.	53
Figura 4. Sistema BCLC, versión 2016	67
Figura 5. Mapa de las diferentes áreas sanitarias de Extremadura	110
Figura 6. Segmentectomía por CHC.....	128
Figura 7. Pieza de explante en paciente con CHC.....	129
Figura 8. Ablación por RF abierta	130
Figura 9. Ablación por RF percutánea	131
Figura 10. Resecciones hepáticas por Área Sanitaria de Extremadura	135
Figura 11. Motivo del diagnóstico de CHC.....	136
Figura 12. Prueba diagnóstica	138
Figura 13. Complicaciones quirúrgicas	142
Figura 14. Tamaño lesión de mayor diámetro	143
Figura 15. Focalidad tumoral.....	144
Figura 16. Distancia al borde de resección.....	144
Figura 17. Invasión vascular.....	145
Figura 18. Excede Criterios de Milán.....	145
Figura 19. Causas de éxitus durante el seguimiento.....	147
Figura 20. Trasplante hepático por Área Sanitaria de Extremadura.....	148
Figura 21. Clasificación de Child-Pugh	149
Figura 22. Prueba diagnóstica	151
Figura 23. Complicaciones quirúrgicas	155
Figura 24. Tamaño lesión de mayor diámetro	156
Figura 25. Focalidad tumoral.....	157
Figura 26. Excede Criterios de Milán.....	159
Figura 27. Causas de éxitus durante el seguimiento.....	160
Figura 28. Radiofrecuencias por Área Sanitaria de Extremadura	161
Figura 29. Prueba diagnóstica	163
Figura 30. Tamaño de lesión de mayor diámetro	164
Figura 31. Focalidad tumoral.....	165
Figura 32. Causas de éxitus durante el seguimiento.....	168
Figura 33. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a resección hepática ..	190
Figura 34. Supervivencia actuarial según la edad de los pacientes resecados	191
Figura 35. Supervivencia actuarial según la existencia o no de etiología vírica	192
Figura 36. Supervivencia actuarial según la existencia o no de etiología enólica.....	193
Figura 37. Supervivencia actuarial según el nivel de AFP al diagnóstico del CHC	193
Figura 38. Supervivencia actuarial según ha recibido o no tratamiento combinado....	197
Figura 39. Supervivencia actuarial según tipo de resección hepática	198
Figura 40. Supervivencia actuarial según la realización de la Maniobra de Pringle....	199
Figura 41. Supervivencia actuarial según la existencia de insuficiencia hepática durante el postoperatorio inmediato	199
Figura 42. Supervivencia actuarial según tamaño de LOE de mayor diámetro en estudio patológico	201
Figura 43. Supervivencia actuarial según la focalidad del CHC	202
Figura 44. Supervivencia actuarial según la existencia de satelitosis	202
Figura 45. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán	204

Figura 46. Supervivencia actuarial según la existencia de cápsula en el CHC	204
Figura 47. Supervivencia actuarial según afectación del borde hepático de resección	205
Figura 48. Supervivencia actuarial según grado de diferenciación celular	205
Figura 49. Supervivencia actuarial según aparezca recidiva tumoral durante el primer año tras la cirugía.....	207
Figura 50. Supervivencia actuarial según el tratamiento que haya recibido la recidiva tumoral.....	207
Figura 51. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a trasplante hepático..	209
Figura 52. Supervivencia actuarial según la edad de los pacientes trasplantados.....	210
Figura 53. Supervivencia actuarial según la etiología de la cirrosis	211
Figura 54. Supervivencia actuarial según la suma de los diámetros de las lesiones objetivadas en estudios radiológicos	213
Figura 55. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán previo al trasplante.....	215
Figura 56. Supervivencia actuarial según se haya transfundido hematíes durante el acto quirúrgico	217
Figura 57. Supervivencia actuarial según el tamaño de la lesión de mayor diámetro..	219
Figura 58. Supervivencia actuarial según número de nódulos	220
Figura 59. Supervivencia actuarial según esté presente invasión vascular	221
Figura 60. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán tras el trasplante.....	221
Figura 61. Supervivencia actuarial según grado de diferenciación celular	223
Figura 62. Supervivencia actuarial según la aparición de recidiva tumoral.....	225
Figura 63. Supervivencia actuarial según aparezca recidiva tumoral durante el primer año tras el trasplante hepático.....	225
Figura 64. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia	227
Figura 65. Supervivencia actuarial según etiología de la cirrosis hepática	228
Figura 66. Supervivencia actuarial según el agente viral implicado	229
Figura 67. Supervivencia actuarial según existencia de etiología enólica	229
Figura 68. Supervivencia actuarial según la Clasificación de Child-Pugh.....	230
Figura 69. Supervivencia actuarial según tamaño de lesión de mayor diámetro	232
Figura 70. Supervivencia actuarial según la existencia de trombosis portal	232
Figura 71. Supervivencia actuarial según el tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar.....	234
Figura 72. Supervivencia actuarial según la realización de tratamiento combinado....	234
Figura 73. Supervivencia actuarial según la técnica realizada en la primera RF	236
Figura 74. Supervivencia actuarial según la aparición de complicaciones médicas en el postoperatorio inmediato tras la primera RF	236
Figura 75. Supervivencia actuarial según la efectividad de la primera RF	238
Figura 76. Supervivencia actuarial según necesidad de realizar dos RF para un mismo CHC.....	239
Figura 77. Supervivencia actuarial según aparición de recidiva en el primer año tras última RF.....	239
Figura 78. Supervivencia actuarial según el tipo de tratamiento llevado a cabo sobre la recidiva	240
Figura 79. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a resección hepática.....	267
Figura 80. Supervivencia libre de enfermedad según la Clasificación de Child-Pugh	269
Figura 81. Supervivencia libre de enfermedad según la focalidad tumoral	271

Figura 82. Supervivencia libre de enfermedad según la realización de tratamiento combinado	273
Figura 83. Supervivencia libre de enfermedad según tipo de resección hepática	274
Figura 84. Supervivencia libre de enfermedad según el tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	276
Figura 85. Supervivencia libre de enfermedad según la suma de los diámetros de todas las lesiones.....	276
Figura 86. Supervivencia libre de enfermedad según la focalidad del CHC.....	277
Figura 87. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de satelitosis	277
Figura 88. Supervivencia libre de enfermedad según se exceda los Criterios de Milán.....	279
Figura 89. Supervivencia libre de enfermedad según distancia al borde de resección	279
Figura 90. Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación celular	280
Figura 91. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a trasplante hepático.....	282
Figura 92. Supervivencia libre de enfermedad según etiología de la cirrosis	283
Figura 93. Supervivencia libre de enfermedad según etiología vírica de la cirrosis	283
Figura 94. Supervivencia libre de enfermedad según participación del alcohol en la etiología de la cirrosis.....	284
Figura 95. Supervivencia libre de enfermedad según prueba diagnóstica	286
Figura 96. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño de la lesión de mayor diámetro.....	290
Figura 97. Supervivencia libre de enfermedad según la suma de los diámetros de todas las lesiones.....	291
Figura 98. Supervivencia libre de enfermedad según número de nódulos del CHC....	291
Figura 99. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de satelitosis	292
Figura 100. Supervivencia libre de enfermedad según la presencia de invasión vascular.....	292
Figura 101. Supervivencia libre de enfermedad según el CHC exceda los Criterios de Milán.....	293
Figura 102. Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación celular del CHC	295
Figura 103. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidos radiofrecuencia	296
Figura 104. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de otras enfermedades.....	297
Figura 105. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño de lesión de mayor diámetro.....	299
Figura 106. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de trombosis portal.....	300
Figura 107. Supervivencia libre de enfermedad según el período de tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de comité multidisciplinar	301
Figura 108. Supervivencia libre de enfermedad según la técnica empleada en la primera RF	303
Figura 109. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de alguna complicación quirúrgica	303
Figura 110. Supervivencia libre de enfermedad según la necesidad de una segunda RF	304
Figura 111. Supervivencia libre de enfermedad según la técnica en la segunda RF....	305

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Grupos para los que se recomienda la vigilancia del CHC o en los que se aumenta el riesgo de CHC, pero en los que no se ha demostrado la eficacia de la vigilancia	62
Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh.....	64
Tabla 3. Clasificación de Okuda	65
Tabla 4. Fórmula MELD	66
Tabla 5. Sistema CLIP.....	66
Tabla 6. Score ALBI.....	68
Tabla 7. Modalidades terapéuticas en el CHC	70
Tabla 8. Criterios expandidos en el TH ortotópico	86
Tabla 9. Población por Área de Salud y distancia del hospital de cada zona al Hospital Universitario de Badajoz	109
Tabla 10. Variables epidemiológicas.....	137
Tabla 11. Pruebas diagnósticas.....	138
Tabla 12. Diagnóstico radiológico preoperatorio	140
Tabla 13. Variables terapéuticas previas a la resección hepática	141
Tabla 14. Variables operatorias y postoperatorias	142
Tabla 15. Variables patológicas.....	146
Tabla 16. Variables de seguimiento	148
Tabla 17. Variables epidemiológicas.....	150
Tabla 18. Pruebas diagnósticas.....	151
Tabla 19. Diagnóstico radiológico preoperatorio	153
Tabla 20. Variables terapéuticas previas al trasplante hepático	154
Tabla 21. Variables operatorias y postoperatorias	155
Tabla 22. Variables patológicas.....	158
Tabla 23. Variables de seguimiento	160
Tabla 24. Variables epidemiológicas.....	162
Tabla 25. Pruebas diagnósticas.....	164
Tabla 26. Diagnóstico radiológico preoperatorio	165
Tabla 27. Variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia hepática	166
Tabla 28. Variables operatorias y postoperatorias	167
Tabla 29. Variables de seguimiento	169
Tabla 30. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas	170
Tabla 31. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad hepática de base y variables funcionales	171
Tabla 32. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico.....	172
Tabla 33. Relación mortalidad postoperatoria con variables previas a la resección hepática.....	173
Tabla 34. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias.....	174
Tabla 35. Relación mortalidad postoperatoria con variables patológicas	176
Tabla 36. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas	177
Tabla 37. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad de base y variables funcionales.....	178
Tabla 38. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico.....	179

Tabla 39. Relación mortalidad postoperatoria con variables terapéuticas previas al trasplante hepático	180
Tabla 40. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias.....	182
Tabla 41. Relación mortalidad postoperatoria con variables patológicas	184
Tabla 42. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas	185
Tabla 43. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad hepática de base y variables funcionales	186
Tabla 44. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico.....	187
Tabla 45. Relación mortalidad postoperatoria con variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia	188
Tabla 46. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias.....	189
Tabla 47. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas	191
Tabla 48. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales	194
Tabla 49. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico	196
Tabla 50. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a la resección hepática.....	197
Tabla 51. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias ..	200
Tabla 52. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (I).....	203
Tabla 53. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (II).....	206
Tabla 54. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento	208
Tabla 55. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas	210
Tabla 56. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales	212
Tabla 57. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico	214
Tabla 58. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a al trasplante hepático.....	216
Tabla 59. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias ..	218
Tabla 60. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (I).....	222
Tabla 61. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (II).....	224
Tabla 62. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento	226
Tabla 63. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas	228
Tabla 64. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales	230
Tabla 65. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico	233
Tabla 66. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia	235
Tabla 67. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias tras la primera radiofrecuencia	237
Tabla 68. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias tras la segunda radiofrecuencia	238
Tabla 69. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento	241
Tabla 70. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas	242
Tabla 71. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales.....	243
Tabla 72. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico.....	245
Tabla 73. Relación recidiva tumoral con variables previas a resección hepática.....	246
Tabla 74. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias	247
Tabla 75. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (I)	249
Tabla 76. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (II).....	250

Tabla 77. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas	252
Tabla 78. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales.....	253
Tabla 79. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico	254
Tabla 80. Relación recidiva tumoral con variables previas al trasplante hepático.....	255
Tabla 81. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias.....	256
Tabla 82. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (I)	258
Tabla 83. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (II).....	259
Tabla 84. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas	260
Tabla 85. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales.....	261
Tabla 86. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico	263
Tabla 87. Relación recidiva tumoral con variables previas a la radiofrecuencia	264
Tabla 88. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias de la primera RF.....	265
Tabla 89. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias de la segunda RF	266
Tabla 90. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas	268
Tabla 91. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales.....	270
Tabla 92. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico	272
Tabla 93. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a la resección hepática.....	273
Tabla 94. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias.....	275
Tabla 95. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (I).....	278
Tabla 96. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (II)	280
Tabla 97. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas	282
Tabla 98. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales.....	285
Tabla 99. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico	287
Tabla 100. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a al trasplante hepático	288
Tabla 101. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias.....	289
Tabla 102. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (I).....	293
Tabla 103. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (II) ...	295
Tabla 104. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas	297
Tabla 105. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales.....	298
Tabla 106. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico	300
Tabla 107. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia	302
Tabla 108. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias tras la primera radiofrecuencia.....	304
Tabla 109. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias tras la segunda radiofrecuencia	305

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO

El hígado es un órgano particularmente expuesto al desarrollo de patología tumoral, especialmente maligna. Los tumores hepáticos pueden ser primitivos o metastásicos, y sólo de modo ocasional ocurren por extensión directa desde órganos adyacentes, tales como vesícula biliar. Los tumores hepáticos primitivos, benignos o malignos, pueden originarse a partir de células parenquimatosas hepáticas o hepatocitos, epitelio de las vías biliares, tejido mesenquimatoso de soporte o más de uno de estos tejidos. El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor maligno cuyo origen se encuentra, en la mayoría de las ocasiones, en el hepatocito.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL HEPATOCARCINOMA

El CHC es el tumor hepático primario más frecuente, representando el 70-90% de todos los tumores primarios de hígado a nivel mundial⁽¹⁾. Cada año fallecen aproximadamente unas 700.000 personas por un CHC en el mundo, convirtiéndose en la cuarta causa de muerte por cáncer⁽²⁾.

Según la Database of National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), entre 1991 y 1999, la carga económica anual de CHC fue de 454,9 millones de dólares en los EE.UU.⁽³⁾, incluyendo costes directos y costes derivados de la pérdida de productividad, responsables del 89,2% y del 10,8% del coste total, respectivamente. Curiosamente, el CHC se encontró con más frecuencia en individuos con menor nivel socioeconómico y entre los inmigrantes hispanos, probablemente debido a un acceso inadecuado a la atención de la salud⁽⁴⁾.

1.2.1 CHC y área geográfica

La incidencia del CHC, así como el número de muertes por año que provoca esta enfermedad, varía ampliamente con la localización geográfica (Figura 1)⁽²⁾. Estas diferencias en cuanto a la distribución geográfica del CHC están probablemente relacionadas con la exposición a los virus de la hepatitis, así como a patógenos medioambientales⁽²⁾. Por ejemplo, la frecuencia de portadores de virus de la hepatitis B (VHB) es relativamente más alta en aquellas regiones de alta incidencia de CHC.

Según su distribución geográfica, nos encontramos con áreas de alta incidencia, con más de 10 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año, como ocurre en países como China, Mongolia, Taiwán, África Subsahariana o África oriental. Áreas donde la incidencia es intermedia, como en el sur de Europa (incluyendo a España), Tailandia, Indonesia, Jamaica, Haití, Nueva Zelanda o Alaska. Y zonas donde la incidencia es baja, menos de 5 casos por cada 100.000 habitantes/año, como lo son los países del Norte y Este de Europa, EE.UU., Sudamérica o Australia^(1,2).

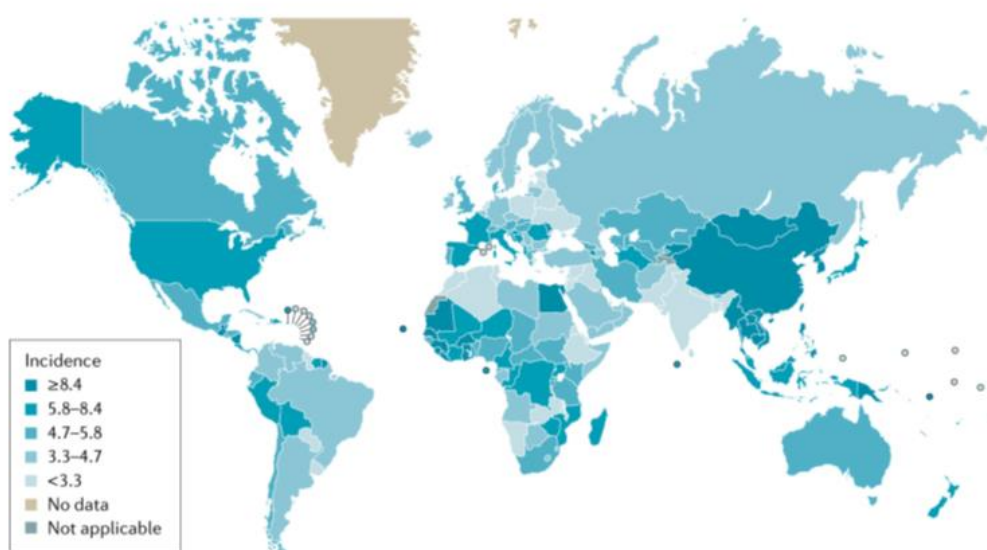


Figura 1. Incidencia de cáncer de hígado según el área geográfica (los números son por cada 100.000 personas)⁽²⁾

La incidencia de CHC está aumentando en áreas con tasas históricamente bajas, incluyendo partes de Oceanía, Europa Occidental y América del Norte, debido probablemente a aumentos en la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) por drogas inyectables que fue común en los años sesenta y setenta o posiblemente por la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus. Por el contrario, las tasas de cáncer de hígado están disminuyendo en algunas áreas históricamente de alto riesgo, incluyendo China y Japón, debido muy probablemente a la reducción de la infección por el VHC en Japón y de la infección por el VHB en China mediante una mejor higiene y saneamiento; así mismo, se han objetivado descensos de más del 80% en las tasas de incidencia de cáncer de hígado entre jóvenes y adultos jóvenes en Taiwán como resultado de un programa universal de vacunación contra el VHB que comenzó en 1984⁽¹⁾. En España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de

CHC, y aunque los datos son heterogéneos, dado que en muchas ocasiones las metástasis hepáticas son registradas como tumores hepáticos primarios, existen evidencias de que la incidencia de CHC ha aumentado en los últimos años⁽⁵⁾.

1.2.2 CHC y sexo

La incidencia también va a variar en todas las partes del mundo según el sexo, siendo más frecuente en el varón que en la mujer, disparidad más pronunciada en las áreas de alta incidencia que llega a ser hasta de cinco veces más en el varón (una media de 3,7:1)⁽⁶⁾. En las áreas de incidencia intermedia, la relación disminuye a 2,4:1 a favor del varón, siendo aún menor en las áreas de baja incidencia⁽⁶⁾. En España, según un estudio multicéntrico de 2010⁽⁷⁾, el 77,8% de los pacientes con CHC son varones, valores similares a los encontrados en países de nuestro entorno.

En el adulto varón, el CHC se ha convertido en el quinto tumor más frecuente diagnosticado en el mundo y en la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial⁽⁶⁾. En la mujer adulta, el CHC se encuentra en el séptimo puesto de los tumores diagnosticados y la sexta causa de muerte relacionada con el cáncer⁽⁶⁾.

La diferente distribución en el sexo, aunque no en todos los casos se cumple, se debe a variaciones en los estados de portador de hepatitis, exposición a toxinas medioambientales, efectos de los andrógenos⁽⁸⁾ y/o a los efectos potencialmente protectores de los estrógenos mediante la inhibición de la interleucina 6⁽⁹⁾.

1.2.3 CHC y edad

La mayoría de los CHC aparecen en pacientes con una enfermedad hepática crónica o con cirrosis. Por tanto, los pacientes con una enfermedad hepática de mayor evolución son más propensos a desarrollar CHC. Varios estudios prospectivos en Asia y Europa Occidental han observado una edad media de presentación entre los 50 y 60 años^(10,11). No obstante, en África subsahariana, la edad media de presentación es menor, en torno a los 30 años⁽¹²⁾. En España, según el estudio de Varela et al⁽⁷⁾, la edad media de presentación es de 65,6 años, con un rango de entre 22 y 93 años.

1.2.4 HCC y raza

La distribución del CHC difiere entre grupos étnicos y raciales dentro de un mismo país y entre regiones dentro de un mismo lugar. Un estudio poblacional en EE.UU. identificó las variaciones en la incidencia de CHC entre grupos raciales y étnicos⁽¹³⁾. La incidencia fue mayor entre los asiáticos, cerca del doble que entre los hispanos de raza blanca (11 vs 6,8 por cada 100.000 habitantes/año) y cuatro veces más que entre los caucásicos (2,6 por cada 100.000 habitantes/año). En otro estudio de EE.UU.⁽¹⁴⁾, la tasa más alta de incidencia de CHC se obtuvo entre los asiáticos/habitantes de las islas del Pacífico (7,8 por 100.000 personas), seguida por los negros (4,2 por 100.000 personas), los indios americanos/nativos de Alaska (3,2 por 100.000 personas) y los blancos (2,6 por 100.000 personas). La tasa de incidencia de los hispanos (5,7 por 100.000 personas) fue mayor que la de los no hispanos (2,8 por 100.000 personas). Con estos datos, podemos afirmar que históricamente, los asiáticos/habitantes de las islas del Pacífico han tenido las tasas mayores de CHC. Sin embargo y tras los datos recogidos por la SEER, las tasas de incidencia en este grupo han comenzado a disminuir y se cree que tendrán tasas más bajas en comparación con hispanos y negros durante los próximos 15 años en EE.UU.⁽¹⁵⁾.

1.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DEL CHC

Hoy día, se han identificado multitud de factores de riesgo involucrados en el desarrollo del CHC. Especial mención merecen los virus hepatotropos, cuya distribución mundial es superponible a la distribución geográfica del CHC⁽¹⁶⁾. En uno de los principales centros de referencia en los EE.UU. los factores de riesgo que con más frecuencia se observaron relacionados con el CHC fueron el VHC, el consumo de alcohol y la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA)⁽¹⁷⁾, si bien, el CHC puede aparecer en pacientes sin factores de riesgo conocidos⁽¹⁸⁾. Alrededor del 80-90% de los casos de CHC ocurren en el contexto de una cirrosis subyacente⁽¹⁹⁾, incrementándose el riesgo considerablemente ante la presencia de más de un factor de riesgo responsable del CHC.

1.3.1 Origen vírico

1.3.1.1 Infección por VHB

El VHB es la causa más frecuente de CHC en el mundo, estimándose que es el causante del 54% de todos los CHC⁽²⁰⁾. La infección crónica con VHB aumenta el riesgo relativo de desarrollar CHC 15-20 veces con una tasa de mortalidad de aproximadamente 30%-50% entre todos los casos de infección crónica por VHB^(21,22). En las áreas endémicas de infección por VHB, la transmisión del virus es mayoritariamente por exposición vertical y perinatal, a diferencia de lo que ocurre en los países más desarrollados, con bajas tasas de incidencia, donde la transmisión es por vía sexual y parenteral⁽²³⁾. La asociación entre infección crónica por VHB y CHC ha sido demostrada en múltiples estudios^(11,24), si bien el CHC puede desarrollarse en pacientes con infección crónica por VHB sin cirrosis, entre el 70-90% de los pacientes con infección crónica por VHB que desarrollan CHC presentan cirrosis⁽²³⁾.

Aparte de la cirrosis, hoy día se conocen otros factores de riesgo independientes para el desarrollo de CHC en pacientes con infección crónica por VHB, tales como la carga viral, la presencia de antígeno e (AgHBe) o el antígeno de superficie (AgHBs).

El riesgo de desarrollar un CHC es mayor en aquellos pacientes que presentan niveles más altos en suero de ADN del virus de manera mantenida en comparación con aquéllos que tienen niveles más bajos (<10.000 copias/ml), como lo demuestra este estudio de cohortes taiwanés realizado con más de 3600 pacientes⁽²⁵⁾. Según este estudio, los niveles séricos elevados de manera mantenida de ADN viral actúan como un factor predictor de desarrollo de CHC de manera independiente.

El AgHBe, que indica replicación viral activa, es un factor independiente para el desarrollo de CHC^(26,27). En este otro estudio taiwanés⁽²⁷⁾ que contó con más de 11.800 pacientes en los que se testaron los AgHBe y AgHBs con un periodo de seguimiento de unos 10 años, se objetivó que la incidencia de CHC en pacientes con AgHBe y AgHBs positivos era significativamente superior en comparación con los que sólo tenían positivo el AgHBs o negativos ambos antígenos, concluyendo que el efecto de un status mantenido de replicación viral es un factor independiente para el desarrollo de CHC. Además, en varios estudios^(25,27), se han objetivado que el riesgo del CHC es también más elevado en aquellos pacientes con AgHBs positivo y AgHBe negativo (portadores inactivos) comparado con la población general.

A pesar de que es un factor pronóstico favorable, el aclaramiento del AgHBs no evita completamente el riesgo de desarrollo de cirrosis o CHC, conclusión a la que llega un estudio realizado con nativos de Alaska⁽²⁸⁾, con una media de 20 años de seguimiento, donde se incluyen a más de 1200 pacientes con una serología que mostraba resolución de la infección. Otro estudio realizado con 298 pacientes con CHC y resolución de la infección del VHB⁽²⁹⁾, sugiere que la probabilidad de desarrollar CHC es mayor en aquellos pacientes que eliminan AgHBs cuando tienen más de 50 años de edad.

El tratamiento que se lleva a cabo para tratar la infección crónica por VHB también va a tener impacto en el riesgo de padecer CHC. Varias revisiones sistemáticas^(30,31) concluyen que el riesgo relativo se reduce entre el 50-60% en los pacientes tratados con interferón o derivados de los nucleós(t)idos. No obstante, el tratamiento no elimina el riesgo y el beneficio puede no ser posible para aquellos pacientes con resistencia a los derivados de los nucleós(t)idos.

Los pacientes con genotipo C y D progresan con mayor probabilidad a cirrosis y CHC, presentando peor respuesta al tratamiento con interferón y/o derivados de los nucleós(t)idos comparados con los genotipos A y B^(32,33). La infección crónica por el genotipo C es la que presenta mayor riesgo de desarrollar CHC⁽³⁴⁾.

Entre otros factores asociados a la aparición de CHC en pacientes con VHB, nos encontramos con el sexo, ya que se ha visto que los varones con AgHBs positivo tienen más riesgo de padecer CHC que las mujeres^(22,25), la edad avanzada^(10,11), presencia de mutaciones core y precore⁽³⁵⁾, coinfección con VHC, consumo habitual de alcohol, tabaco, elevación de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT)⁽³⁶⁾ e historia familiar de CHC⁽³⁷⁾. Un estudio chino⁽³⁸⁾ sugiere que el grupo sanguíneo también puede aumentar el riesgo de CHC en pacientes con infección por VHB, concluyendo que los varones con grupo A o B tienen más riesgo respecto a aquéllos con grupo O; y que las mujeres con grupo AB o B podrían tener menor riesgo.

1.3.1.1.1 Etiopatogenia

El VHB tiene tropismo para el hepatocito en el que entra a través del polipéptido cotransportador del taurocolato sódico⁽³⁹⁾. El VHB es un virus no citopático, por lo que no causa directamente la muerte de los hepatocitos ni cambios marcados en la apariencia de los mismos. El virus inicia el proceso de carcinogénesis hepática al integrarse en el genoma del huésped⁽⁴⁰⁾, así como induciendo cambios carcinogénicos modulando la expresión de los micro-ARN específicos del hígado como miR-155⁽⁴¹⁾. La integración de

los fragmentos de ADN del VHB en el genoma del huésped altera la transcriptasa inversa de la telomerasa, la cual regula la expresión de los genes del huésped⁽⁴²⁾. Otros mecanismos propuestos incluyen la secreción de proteínas oncogénicas virales tales como proteína X del VHB y proteínas pre-S2/S mutantes^(43,44). En la actualidad, la proteína X del VHB, se considera esencial para la replicación del VHB, ya que activa múltiples vías como RAS/MAPK1 y PI3k/AKT, aumentando el potencial invasivo de células infectadas^(45,46), puede actuar como un activador trans de otros genes oncogénicos como el protooncogén c-myc⁽⁴⁷⁾ y, además, puede promover la propia replicación del VHB⁽⁴⁸⁾.

1.3.1.2 *Infección por VHC*

Se ha observado una fuerte asociación entre la infección crónica por VHC y el CHC, siendo la infección crónica por VHC el segundo factor de riesgo más frecuentemente asociado a la aparición de CHC, causante del 10-25% del total de los CHC en el mundo⁽¹⁹⁾, y el primero en países desarrollados como Japón, EE.UU. o en Europa⁽¹⁹⁾, así como en España⁽⁷⁾. La infección crónica por VHC presenta un riesgo de hasta 20-30 veces mayor de desarrollar un CHC respecto a la población general, apareciendo aproximadamente en el 2,5% de los pacientes con infección crónica por VHC^(19,49). Un hecho importante es que el CHC en estos pacientes suele aparecer en estadios avanzados de fibrosis o cirrosis hepática^(19,50), hallándose en el 10% de los CHC resecaos por esta etiología estadios más tempranos de fibrosis⁽⁵¹⁾. A diferencia del CHC asociado a VHB, el que se relaciona con VHC tiene una relación varón/mujer de 2/1 y un pico de edad en la sexta década de vida⁽⁵²⁾.

Según estudios realizados en la última década, se ha visto que una mayor carga viral se ha asociado con un mayor riesgo de CHC⁽²²⁾, reduciéndose el riesgo de padecer CHC entre un 57-75% en aquellos pacientes tratados con interferón⁽¹⁹⁾.

El CHC en pacientes con VHC se asocia a la edad avanzada, la raza negra, el recuento de plaquetas bajo, la elevación de la fosfatasa alcalina, la presencia de varices esofágicas y el tabaquismo⁽⁵³⁾. También se ha asociado a coinfección con VHB, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), consumo habitual de alcohol y a hemocromatosis⁽⁵⁴⁾.

1.3.1.2.1 *Etiopatogenia*

El virus tiende a causar infección crónica en el 70-80% de los casos infectados en comparación con el VHB que induce la cronicidad en sólo el 10% de los casos⁽⁵⁵⁾. La

carcinogénesis del VHC está mediada tanto por factores inducidos por el propio virus como por la respuesta inmunológica del huésped.

La replicación viral no conduce a la muerte celular y, a diferencia del VHB, el VHC es un virus de ARN que no integra su material genómico en el genoma del huésped. Los productos génicos del VHC, tales como las proteínas del núcleo (NS2, NS3, NS4A, NS5A y NS5B), alteran la vía de señalización MAPK, afectando de este modo a la proliferación celular⁽⁵⁶⁾; un ejemplo es la proteína NS5A que inhibe la vía p53 que afecta a los ciclos celulares, a la proliferación celular y a los mecanismos antitumorales⁽⁵⁷⁾.

Pero como se ha mencionado anteriormente, el mayor número de CHC en pacientes con VHC surge en estadios avanzados de fibrosis o cirrosis. Esto se cree que sucede por el rápido turnover celular y el estado inflamatorio crónico inducido por el VHC que, en última instancia, causa cirrosis. Probablemente, los hepatocitos mal diferenciados proliferan y dan lugar a nódulos displásicos y CHC⁽⁵⁸⁾. Así mismo, el grado de inflamación en el hígado de pacientes con VHC también se correlaciona con el pronóstico una vez que se diagnostica CHC⁽⁵⁹⁾.

1.3.1.3 Coinfecciones

1.3.1.3.1 VHB y Virus de la hepatitis D

El virus de la hepatitis D (VHD) puede causar enfermedad hepática crónica y CHC, pero sólo en presencia de coinfección por VHB. La coinfección del VHB y el VHD aumenta el riesgo de CHC, hallándose un riesgo estimado de desarrollo de CHC a 5 años de 13%, 4% y 2% para los pacientes antígeno-VHD positivo/AgHBe negativo, antígeno-VHD negativo/AgHBe negativo y AgHBe positivos, respectivamente⁽⁶⁰⁾.

1.3.1.3.2 VHB y VHC

La coinfección del VHB y el VHC aumenta el riesgo de desarrollar CHC, hecho sugerido en varios estudios donde se demuestran que los pacientes con infección por ambos virus presentan unas tasas más altas de CHC en comparación con los pacientes que presentan una sola infección vírica, particularmente aquéllos con antígeno-VHC y AgHBe positivos^(19,61). Incluso, una infección pasada por VHB incrementa el riesgo de desarrollar un CHC, como se demuestra en un estudio australiano en el que los pacientes con anticuerpos anti-HBc e infección por VHC tenían un riesgo 5,5 veces mayor de desarrollar CHC que los que no eran portadores de anticuerpos Anti-HBc⁽⁶²⁾.

1.3.1.3.3 VHC y VIH

Casi el 80% de las personas infectadas por el VIH que se infectan con el VHC desarrollan hepatopatía crónica y esta coinfección las pone en mayor riesgo de desarrollar CHC⁽⁶³⁾.

1.3.2 Alcohol

La cirrosis secundaria al consumo de alcohol se considera la tercera causa más común de CHC⁽⁶⁴⁾. La ingesta de alcohol se ha relacionado a CHC en muchos estudios, aunque la dosis umbral y la duración del uso no están claros. La relación entre etanol y CHC puede ser directa o indirecta, ya que el alcohol representa un factor de riesgo importante para la cirrosis, que a su vez predispone al desarrollo de CHC⁽¹¹⁾.

El riesgo de CHC inducido por alcohol puede ser modificado por la presencia de hepatitis viral^(19,65). En este estudio italiano de casos y controles⁽⁶⁵⁾, incluyeron como casos a 464 pacientes afectados de CHC y los compararon con 824 controles sin afecciones hepáticas. Se objetivó un mayor riesgo de padecer CHC en aquellos pacientes que ingerían más de 60g/día de alcohol, sin diferencias entre varones y mujeres. Además, se encontró un sinergismo entre el consumo de alcohol y las infecciones por VHB y VHC, aumentando más del doble la probabilidad de aparición de CHC en bebedores de más de 60g/día de etanol.

1.3.2.1 Etiopatogenia

Los metabolitos del etanol, acetaldehído y varios productos derivados del estrés oxidativo, producidos por la acción de la alcohol deshidrogenasa y del citocromo P450 2E1 (CYP2E1), poseen la capacidad de inducir una inflamación crónica del hepatocito, dando lugar a cirrosis y, finalmente, a su malignización⁽⁶⁶⁾. En la lesión hepática crónica por exposición al alcohol, la sobreproducción de productos derivados del estrés oxidativo interrumpe las interacciones de ADN, ARN, lípidos y proteínas, resultando una inestabilidad genómica y una insuficiente reparación⁽⁶⁶⁾. Otros mecanismos propuestos incluyen la sobrecarga de hierro, la disminución de los niveles de vitamina A y la regulación negativa de la S-adenosil metionina⁽⁶⁶⁾.

Cuando el alcohol está relacionado con las infecciones del VHB y VHC, también pueden aparecer mutaciones en la remodelación de la cromatina y en el gen p53⁽⁶⁷⁾.

1.3.3 Esteatohepatitis no alcohólica o Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La EHNA se ha postulado en los últimos años como una frecuente casusa de CHC, sobre todo tras dar lugar a cirrosis, si bien su patogénesis no se conoce con exactitud, ya que algún estudio ha encontrado que el CHC puede aparecer en pacientes con EHNA sin cirrosis⁽⁶⁸⁾. El riesgo a los 5 años de desarrollar CHC en los pacientes con EHNA es del 11,7% en comparación con el 30,4% en el grupo de infección crónica por VHC; sin embargo, según un estudio multicéntrico internacional de Bhala et al⁽⁶⁹⁾, una vez que el CHC se desarrolla, el riesgo de mortalidad es el mismo en ambos grupos.

1.3.4 Toxinas medioambientales

Existen toxinas que pueden tener relación con el desarrollo de CHC, si bien en comparación con otras etiologías, su contribución es escasa. Tal es el caso de la aflatoxina, el agua potable contaminada o la nuez de areca. Se creen que no son factores etiológicos independientes y que, por tanto, contribuirán al desarrollo de CHC en individuos con otros factores de riesgo.

1.3.4.1 Aflatoxina

La aflatoxina es una micotoxina producida por el *Aspergillus flavus* que comúnmente contamina maíz, soja y cacahuetes, especialmente los almacenados en granjas en malas condiciones. Es común en la mayoría de los países de África, algunas áreas de China y el Sudeste Asiático⁽⁶⁴⁾. La probabilidad de desarrollar un CHC entre individuos con VHB y exposición a aflatoxinas es de 59,4 veces superior a la incidencia en la población normal⁽¹⁹⁾.

La aflatoxina es mutagénica y probablemente teratógena. Su poder carcinógeno se debe a una biotransformación en un epóxido altamente reactivo y electrofílico que se une al ADN, ARN y proteínas, siendo este daño al ADN la lesión bioquímica inicial^(19,54). Se ha encontrado mutaciones en el gen p53 en pacientes expuestos de manera crónica a la aflatoxina⁽⁷⁰⁾.

1.3.4.2 *Agua potable contaminada*

La toxina de la alga azul-verde microcistina contamina el agua de los estanques. Se ha objetivado en algún estudio realizado en la China rural una mayor tasa de mortalidad por CHC entre las personas que beben agua de estanque respecto a aquellas que beben agua de pozo, relacionando a esta toxina como posible promotora del CHC⁽⁷¹⁾.

1.3.4.3 *Nuez asiática de Betel o nuez de areca*

Los ensayos de control de casos han sugerido que la masticación de la nuez de Betel, que está extendida en ciertas regiones de Asia, puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis y CHC⁽⁷²⁾.

1.3.5 **Otras causas**

1.3.5.1 *Diabetes Mellitus, Obesidad y Tabaco*

Se han encontrado indicios en la literatura de la relación entre la diabetes mellitus (DM) y el CHC. Un metaanálisis con 14 estudios prospectivos epidemiológicos⁽⁷³⁾ halló una mayor incidencia de CHC entre aquellos pacientes con DM. En este estudio prospectivo con 19.349 pacientes con DM y 77.396 sin DM⁽⁷⁴⁾, se concluyó que la incidencia de CHC fue significativamente más alta entre el grupo de los diabéticos (21 vs 10,4 por 10.000 personas/año). El uso de tiazolidinediona o metformina se asoció con una disminución de CHC entre los pacientes diabéticos. No obstante, estos resultados hay que interpretarlos con precaución, ya que, en muchos casos, la propia intolerancia a la glucosa es el resultado de la existencia de cirrosis, y en otros casos, los pacientes diabéticos presentan EHNA que conlleva un mayor riesgo de CHC.

Una actualización de estudios observacionales de la Agency for Research on Cancer del 2016⁽⁷⁵⁾ concluyó que la evidencia era suficiente para afirmar que la ausencia de exceso de grasa corporal disminuye el riesgo de cáncer (el riesgo relativo del CHC en pacientes con índice masa corporal (IMC) más alto frente a un IMC normal es 1,8).

No está claro hoy día si el tabaquismo es un factor de riesgo para la aparición de CHC⁽¹⁹⁾.

1.3.5.2 *Hemocromatosis*

En un estudio del 2003⁽⁷⁶⁾, se estimó que el riesgo de la aparición de CHC en pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH) aumentó aproximadamente 20 veces más que en la

población general, teniendo mayor riesgo los varones y no aumentando entre los parientes de primer grado. La cirrosis suele aparecer hacia la 5ª década de la vida y el riesgo de morir por CHC puede ser de hasta un 45% en algunas series⁽⁷⁷⁾.

1.3.5.3 Déficit de alfa-1-antitripsina

La alfa-1-antitripsina (A1AT) es un inhibidor de la serinproteasa que se produce en los hepatocitos. Los pacientes con déficit de la A1AT pueden desarrollar hepatitis crónica de aparición en adultos (sin antecedentes de enfermedad hepática infantil), cirrosis o CHC⁽⁷⁸⁾. En estos pacientes, el riesgo estimado de desarrollar un CHC es del 10-15%⁽⁷⁹⁾.

1.3.5.4 Porfiria aguda intermitente

Se ha sugerido que la porfiria aguda intermitente (PAI) aumenta el riesgo de CHC, incluso sin evidencia de cirrosis. Las tasas publicadas de CHC en pacientes con PAI van desde el 0 al 27%⁽⁸⁰⁾.

1.3.5.5 Colelitiasis y colecistectomía

En un metaanálisis de estudios observacionales publicado en 2014 con más de 4 millones de pacientes incluidos⁽⁸¹⁾, se sugiere que el riesgo de aparecer un tumor primario hepático, incluido el CHC, era mayor en pacientes con colelitiasis (odds ratio [OR] de 2,3, 95% IC 1,7-3,8) que tras la colecistectomía (OR de 1,6, 95% IC 1,3-2,0).

1.3.5.6 Polimorfismo del factor de crecimiento epidérmico y expresión de su receptor

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un cofactor para la entrada del VHC en los hepatocitos. En algún estudio⁽⁸²⁾, se ha identificado los polimorfismos del EGF como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC.

1.3.6 Lesiones precancerosas

1.3.6.1 Cirrosis

En todas las áreas geográficas, el riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa, incrementándose a 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis⁽⁵⁾. Alrededor del 80-90% de los casos de CHC ocurren en el contexto de una cirrosis

subyacente⁽¹⁹⁾. La cirrosis hepática es conocida por sí misma como una condición precancerosa, si bien el riesgo de transformación maligna depende de la etiología de esta cirrosis. En los hígados cirróticos, la lesión metabólica y oxidativa provoca inflamación cíclica, necrosis y regeneración compensatoria repetida, que conlleva un incremento del turnover hepatocitario, que mantenido durante décadas, conduce a la acumulación de errores genéticos y mutaciones puntuales como delecciones en TP53, AXIN1 y CTNNB1, ganancias cromosómicas, erosión de los telómeros o a la reactivación de la telomerasa⁽⁸³⁾. También se puede producir la activación de protooncogenes como la vía RAS-MAPK y la β -catenina, dando como resultado la formación de nódulos displásicos⁽⁸³⁾. Se ha observado que el riesgo de CHC es mayor cuando la cirrosis se debe a la hepatitis viral en comparación con las causas no virales⁽⁸⁴⁾. Sin embargo, el riesgo de CHC en los pacientes con cirrosis debido a HH y colangitis biliar primaria (anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria) es comparable a los de causas virales^(77,85).

1.3.6.2 Nódulos Displásicos

El nódulo displásico abarca hoy día cualquier nódulo en un hígado cirrótico, macroscópicamente diferente en su forma, color y tamaño a los nódulos cirróticos circundantes, siendo detectado por pruebas de imagen. Se clasifican en “bajo grado” y “alto grado”. Los de bajo grado se componen de células muy semejantes a los hepatocitos normales, con mínima atipia y sin mitosis, pudiéndose confundir con nódulos regenerativos grandes. En cambio, los de alto grado se caracterizan por un mayor grado de atipia, cambio a células pequeñas, mitosis y sin invasión del estroma, considerándose lesiones preneoplásicas, con un riesgo 4 veces mayor de desarrollar CHC⁽⁸⁶⁾. En algunos casos, puede ser extremadamente difícil o imposible diferenciar un nódulo displásico de alto grado con un CHC bien diferenciado, especialmente en las biopsias con aguja⁽⁸⁷⁾. La transición de nódulo displásico de alto grado a CHC ocurre por el desarrollo de nódulo en nódulo, en el cual, cada subnódulo es menos diferenciado que el anterior⁽⁸⁸⁾.

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y estudio DE EXTENSIÓN DEL CHC

1.4.1 Manifestaciones clínicas

La clínica del CHC va a depender de la función hepática subyacente y del tamaño del tumor. Si el CHC se diagnostica durante el seguimiento en los programas de screening, éste será de pequeño tamaño, por lo que la exploración y las pruebas de laboratorio no van a diferir mucho de otros pacientes con cirrosis sin CHC. Se debe sospechar la aparición de CHC ante una descompensación en la función hepática (ascitis, encefalopatía, ictericia, sangrado de varices) en un paciente previamente compensado⁽⁸⁹⁾, estando relacionada en muchas ocasiones con la presencia de invasión vascular o el desarrollo de shunts intrahepáticos.

La aparición de síntomas suele presentarse cuando el tumor alcanza tamaños entre 4,5-8 cm⁽⁹⁰⁾. Cuando un CHC es diagnosticado a partir de un deterioro clínico, los signos y síntomas más comunes son dolor abdominal moderado, pérdida de peso, hiporexia o hepatomegalia, pudiendo estar relacionado también con la existencia de una lesión avanzada. La presentación mediante hemoperitoneo por rotura del CHC⁽⁹¹⁾ constituye una urgencia quirúrgica, diagnosticándose en la mayoría de las veces durante la laparotomía la causa del sangrado.

La enfermedad extrahepática está presente en el momento del diagnóstico en un 10-20% de los pacientes⁽⁹²⁾, por lo que se debe de pensar en ella ante dolor óseo o aparición de disnea. Ocasionalmente, pueden aparecer síndromes paraneoplásicos, como hipoglucemia, eritrocitosis, hipercalcemia o diarrea acuosa severa, entre otros. En la mayoría de las ocasiones, están relacionados con mal pronóstico⁽⁹³⁾.

1.4.2 Diagnóstico del CHC

Ante el hallazgo de una lesión sólida hepática en un paciente cirrótico o con infección por VHB, ya sea de manera incidental o por los programas de screening, se debe ampliar el estudio para descartar un CHC. La guía clínica de la AASLD⁽⁹⁴⁾ ha sugerido la siguiente pauta para el estudio de nódulos hepáticos sólidos en pacientes con riesgo de padecer un CHC:

- Los nódulos que se diagnostican durante la vigilancia por ultrasonido (US) que sean menores de 1 cm deben ser seguidos con US a intervalos de tres a seis meses. Si no ha habido crecimiento durante un período de hasta dos años, se puede volver a la vigilancia de rutina.
- Las lesiones de más de 1 cm de diámetro deben ser evaluadas con una resonancia magnética (RM) dinámica o una tomografía computerizada (TC) con contraste de 4-fases. Si la apariencia es típica para CHC (ver apartado 1.4.2.2), no se requiere más investigación. Si las características no son típicas para CHC (y no sugieren hemangioma), cualquiera de estas dos estrategias, son aceptables: bien un segundo estudio (TC o RM, lo que no se realizó) o bien una biopsia. Si el segundo estudio de imagen no tiene características de CHC, la lesión debe ser biopsiada.
- El hallazgo negativo de la biopsia no excluye el diagnóstico de CHC debido a que es difícil distinguir entre CHC precoces y nódulos displásicos, además de posibles errores en la toma de la muestra. Si la sospecha es suficientemente fuerte, se puede extraer una segunda muestra de la lesión y analizarla. Si no, los pacientes deben ser seguidos por imágenes a intervalos de tres a seis meses hasta que el nódulo desaparezca, se agrande o muestre características de diagnóstico de CHC.

La European Association for the Study of the Liver (EASL)⁽⁹⁵⁾ en 2012 publica una guía similar a la de la AASLD de 2010⁽⁹⁶⁾ y su actualización en 2011⁽⁹⁴⁾, difiriendo en cuanto al intervalo para la obtención de controles por US durante el seguimiento en pacientes con nódulos menores de 1 cm y el número de pruebas radiológicas necesarias para diagnosticar nódulos entre 1 y 2 cm.

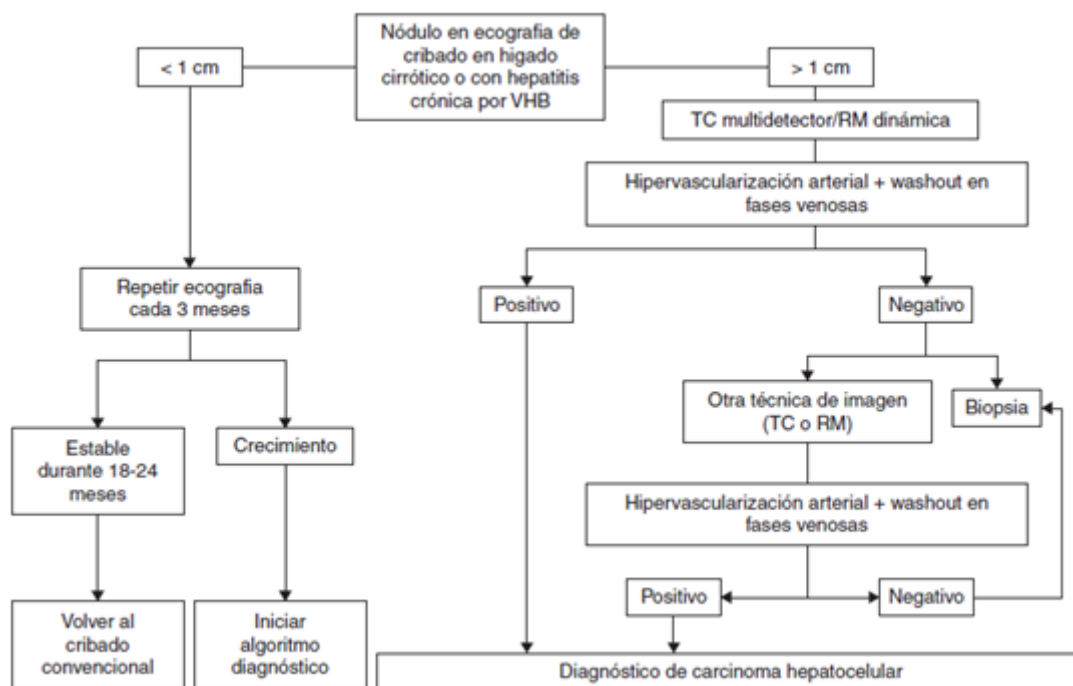


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de nódulos hallados en screening de pacientes con riesgo de CHC⁽⁹⁴⁾

1.4.2.1 Marcadores tumorales

1.4.2.1.1 AFP

La AFP es una glicoproteína que se produce normalmente durante la gestación por el hígado fetal y el saco vitelino, cuya concentración sérica suele estar elevada en pacientes con CHC. No obstante, niveles elevados de AFP pueden aparecer en pacientes con cirrosis, hepatitis crónica o colangiocarcinoma⁽⁹⁷⁾, así como en otras neoplasias malignas, de las cuales el cáncer gástrico es el más común⁽⁹⁸⁾. Un estudio de 309 pacientes con CHC⁽⁹⁹⁾ reveló una conexión entre las concentraciones séricas de AFP y características del tumor, como tamaño y existencia de trombosis de la vena porta, particularmente con niveles superiores a 400mcg/L; por el contrario, se encontró que el biomarcador no era un indicador significativo de otras características del tumor, como diferenciación tumoral o existencia de metástasis ni poseía un valor pronóstico satisfactorio.

No todos los tumores secretan AFP, siendo las concentraciones séricas normales hasta en el 80% de los CHC pequeños⁽¹⁰⁰⁾, además de existir valores negativos de AFP en pacientes con CHC fibrolamelar⁽¹⁰¹⁾. Los pacientes con cirrosis y valores persistentemente elevados de AFP tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC en comparación con aquellos que tienen niveles fluctuantes o normales (29% frente a 13%

y 2,4%, respectivamente)⁽¹⁰⁾. En general, se acepta que niveles séricos superiores a 500mcg/L (los normales en la mayoría de los laboratorios son entre 10 y 20mcg/L) en un paciente de alto riesgo son diagnósticos de CHC⁽¹⁰²⁾. Sin embargo, el CHC con frecuencia se diagnostica con valores más bajos de AFP en el cribado de los pacientes con riesgo⁽¹⁰³⁾.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la AFP sérica en el diagnóstico de CHC depende de las características de la población estudiada, del valor de corte elegido para establecer el diagnóstico y de la prueba gold-standar utilizada para confirmar el diagnóstico. Esta revisión sistemática⁽¹⁰⁴⁾ basó sus estimaciones en un valor de corte de >20mcg/L, obteniendo una sensibilidad del 41 al 65%, una especificidad del 80 al 94%, una relación de probabilidad positiva del 3,1 al 6,8 y una relación de probabilidad negativa del 0,4 al 0,6.

1.4.2.1.2 *Micro-ARN circulante*

La existencia de micro-ARN circulante en plasma también se ha estudiado como un posible marcador de CHC. Un estudio examinó a 934 participantes entre individuos sanos, pacientes con infección crónica por VHB, pacientes cirróticos o pacientes con CHC relacionados con VHB⁽¹⁰⁵⁾. Un panel de micro-ARN que incluyó miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a y miR-801 identificó con precisión a los pacientes con CHC, independientemente de la etapa tumoral en la que se encontraban (área bajo la curva de 0,89 con una sensibilidad de 82% y una especificidad del 84%). El panel también diferenció con precisión a los pacientes con CHC de aquéllos que estaban sanos, tenían infección crónica por VHB o tenían cirrosis. Los autores concluyen que este test tiene un valor clínico considerable en el diagnóstico de la fase temprana del CHC, por lo tanto, los pacientes que de otro modo hubieran perdido la ventana de tratamiento curativo pueden beneficiarse de una terapia óptima.

Más recientemente, Lin et al⁽¹⁰⁶⁾ desarrollaron un modelo basado en micro-ARN sérico compuesto por miR-29a, miR-29c, miR-133a, miR-143, miR-145, miR-192 y miR-505, demostrando que podrían lograr mejor sensibilidad diagnóstica (con punto de corte de AFP en 20mcg/L) y una especificidad similar a la AFP, particularmente cuando se tratara de detectar tumores pequeños y/o en estadios tempranos. Los resultados sugirieron que el panel de micro-ARN podría utilizarse como un parámetro preclínico para mejorar el resultado del tratamiento de los pacientes con CHC.

1.4.2.1.3 AFP-L3

Hasta la fecha, se han identificado tres glicoformas diferentes de AFP que se distinguen por la diferencia en sus afinidades de unión para las Lens culinaris agglutinin (LCA). Mientras la AFP-L1 y la AFP-L2 representan las fracciones no vinculante y débilmente vinculante de AFP total, respectivamente, la AFP-L3 comprende la porción que puede asociarse de manera efectiva con LCA19 y ha sido recientemente considerado como un biomarcador para el CHC⁽¹⁰⁷⁾, pudiendo ser útil en el diagnóstico y el pronóstico del CHC, en particular en pacientes con bajos niveles séricos de AFP. Así, en el estudio de Toyoda et al⁽¹⁰⁸⁾ con 270 pacientes con CHC recién diagnosticados y 396 con enfermedad hepática crónica, todos ellos con niveles de AFP < 20 mcg/L, la sensibilidad y especificidad de la AFP-L3 altamente sensible (usando un corte de $\geq 5\%$) para el CHC fueron del 42% y del 85%, respectivamente. Además, los pacientes con altos niveles de AFP-L3 tuvieron tasas de supervivencia más bajas que los pacientes con niveles de AFP-L3 de menos del 5 %.

1.4.2.1.4 Des- γ -carboxiprotrombina (también conocida como "Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K o antagonistas II")

La Des- γ -carboxiprotrombina (DCP) o Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K o antagonistas II (PIVKA II) es una forma anormal de protrombina cuya producción proviene de un defecto en la carboxilación postraducciona dependiente de vitamina K, que promueve la proliferación maligna de células del CHC⁽¹⁰⁹⁾. Se ha mostrado prometedora en el diagnóstico de CHC. En una serie de 76 pacientes con CHC⁽¹¹⁰⁾, este marcador se elevó en 69 con una concentración sérica media de 900 mcg/L, observándose valores mucho más bajos en pacientes con hepatitis crónica, enfermedad metastásica en el hígado e individuos sanos (10 y 42 mcg/L e indetectables, respectivamente). Las elevaciones de la DCP son menos frecuentes en tumores de menos de 3 cm de tamaño⁽¹¹¹⁾, relacionándose este aumento con el grado de malignidad del CHC, ya que los tumores con DCP positivos se caracterizan por aumento de las probabilidades de metástasis intrahepáticas, infiltración de la cápsula e invasión venosa portal⁽¹⁰⁷⁾. Volk et al⁽¹¹²⁾ sugirieron que la DCP es un biomarcador de diagnóstico superior que la AFP y la AFP-L3, particularmente en diferenciar entre el CHC y la cirrosis hepática, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 93% con un valor de corte de 150 mAU/ml. Además, identificó correctamente el CHC en un estadio temprano en 15 de 17 pacientes, ninguno de los cuales fue diagnosticado cuando se utilizó la AFP como biomarcador

(usando un corte de 20 mcg/L). Se ha probado un modelo predictivo basado en la combinación de AFP-L3, AFP y DCP lográndose una sensibilidad del 60,6% y una especificidad del 100% cuando se aplicó a una serie de 104 pacientes con CHC, de los cuales el 43% mostró niveles de AFP inferiores a 10 mcg/L⁽¹¹³⁾. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para evaluar adicionalmente la efectividad de la DCP para el diagnóstico de CHC, especialmente cuando se usa en combinación con otros biomarcadores.

1.4.2.1.5 Glypican-3

El Glypican-3 (GPC3) desempeña un papel importante en la proliferación celular y la supresión tumoral. Un estudio realizado por Sung et al⁽¹¹⁴⁾ halló que el GPC3 estaba presente en tejidos de pacientes con CHC, confirmándose su secreción por células del CHC. El GPC3 se ha propuesto como un biomarcador serológico con mayor rendimiento diagnóstico que la AFP debido a su capacidad para distinguir con precisión entre pacientes con tumores pequeños y bien diferenciados de aquéllos con cirrosis⁽¹¹⁵⁾. En el estudio de Di Tommaso et al⁽¹¹⁶⁾, se evaluó el valor de GPC3 solo y en combinación con la heat shock protein 70 (HSP70) y la glutamina sintasa para la detección diferencial de CHC precoz y estadio 1 de cirrosis, obteniéndose puntuaciones de sensibilidad y especificidad similares en ambos casos (69% y 91%, respectivamente, cuando se usó solo, y 72% y 100%, respectivamente, cuando se combinaron). Por todo ello, se ha recomendado en las Guía Clínica Europea⁽⁹⁵⁾.

1.4.2.1.6 Citokeratin 19

La citokeratin 19 (CK19) es un reciente biomarcador del CHC ligado a un pobre pronóstico en pacientes con CHC⁽¹⁰⁷⁾. La detección simultánea de CK19 y GPC3 en pacientes con CHC ha mostrado ser un indicador predictivo de alto riesgo para tumores invasivos y metastásicos, así como unos malos resultados terapéuticos⁽¹¹⁷⁾. Así mismo, se ha visto que la expresión de CK19 coincide con un aumento del potencial carcinogénico en hepatocitos preneoplásicos⁽¹¹⁸⁾.

1.4.2.1.7 Otros biomarcadores

Se han propuesto otros biomarcadores para el diagnóstico en fases precoces del CHC, como es el caso de la *Golgi Protein 53*⁽¹⁰⁷⁾ (proteína transmembrana localizada en el complejo de Golgi, ausente en los hepatocitos normales, pudiendo estar aumentada en el

hígado enfermo, particularmente en el CHC, hallándose una sensibilidad del 62% en los pacientes con CHC precoz, frente a una sensibilidad del 25% de la AFP en estos pacientes) o la *Midkine*⁽¹⁰⁷⁾ (factor de crecimiento ligado a la heparina y asociada a fenómenos de migración tumoral y proliferación, obteniéndose una sensibilidad del 86% frente a un 51,9% de la AFP en pacientes con estadio muy precoz de CHC).

Otros biomarcadores se han relacionado más con el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis en el CHC, como es el caso de la *Annexin A2*⁽¹⁰⁷⁾, proteína calcio-dependiente ligada a fosfolípidos y muy común en la superficie celular, que muestra una relación inversa con las tasas de supervivencia en estos pacientes. No obstante, también ha mostrado mejor sensibilidad y especificidad que la AFP (83,2% y 67,5% para la Annexin A2 frente al 54,7% y 81,3% de la AFP), por lo que esta proteína puede servir en un futuro tanto para el diagnóstico como para el pronóstico en los pacientes con estadios precoces de CHC.

1.4.2.2 Pruebas de imagen

Hasta el año 2000, el diagnóstico del CHC era eminentemente histológico. En el año 2001, la EASL organizó una conferencia internacional en Barcelona donde se concluyó que el diagnóstico del CHC podría estar basado en la combinación de hallazgos radiológicos y de laboratorio.

El CHC puede ser diagnosticado radiológicamente sin necesidad de biopsia si está presente la imagen típica en los estudios con contraste (TC o RM dinámicos)^(95,96). En la fase arterial de las pruebas de imagen con contraste, la sangre arterial del parénquima hepático no tumoral estará mezclada con la que recibe de la porta carente de contraste, por lo que la captación del mismo será más intensa en el tumor, irrigado sólo por sangre arterial. En la fase portal, el contraste sólo llega a las ramas portales que irrigan el parénquima normal, por lo que el tumor, en esta fase, es hipointenso con respecto al hígado colindante. La presencia de captación en la fase arterial seguido del “lavado” (“washout”) de contraste en la fase portal es muy específica del CHC. En el proceso de la hepatocarcinogénesis, los estudios histopatológicos han demostrado que los nódulos que desarrollan malignidad presentan un progresivo aumento de su aporte arterial⁽¹¹⁹⁾. Por ello, estos criterios diagnósticos no invasivos únicamente podrán diagnosticar aquellos CHC que hayan desarrollado una completa y nutrida red de vasos arteriales neoformados, hecho que en muchas ocasiones no ocurre en lesiones por debajo de 2 cm de tamaño⁽¹²⁰⁾.

Por lo tanto, para diagnosticar adecuadamente la existencia de un CHC, se requiere un estudio de cuatro fases: fase sin contraste, fase arterial, fase venosa y fase tardía, teniendo en cuenta que existen CHC hipovasculares en la fase arterial, sobre todo los de menor tamaño (Figura 3).

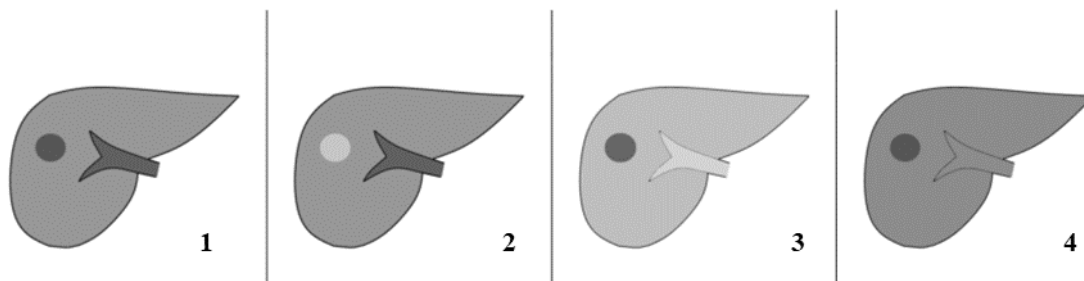


Figura 3. Presentación esquemática de la imagen típica de CHC: 1) Fase sin contraste. 2) Fase arterial, hiperintensidad de lesión. 3) Fase venosa-portal y 4) Fase de equilibrio con lavado de contraste⁽¹²¹⁾.

1.4.2.2.1 Categorización del Liver Imaging Reporting and Data System

El Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)⁽¹²²⁾ es un sistema de interpretación y reporte desarrollado para clasificar las alteraciones focales del hígado encontradas en pacientes cirróticos o de alto riesgo para CHC, proporcionando un algoritmo de diagnóstico basado en un léxico de términos precisos y de características de imagen, para asignar una probabilidad relativa de la existencia de un CHC. Como novedad en la versión del 2017, no sólo es usado para la TC y la RM en lesiones no tratadas, sino también se podrá usar en el screening con US (con o sin contraste), así como para lesiones tratadas. Basado en este algoritmo, se categoriza las lesiones observadas en 6 grandes categorías: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y other malignancies (OM, lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes al CHC). Además de los criterios de imagen, el LI-RADS también describe los requisitos técnicos para los estudios de TC y RM lográndose una técnica de imagen más estandarizada entre diferentes instituciones. Queda pendiente la validación de LI-RADS en grandes estudios prospectivos con comprobación histológica.

1.4.2.2.2 Ultrasonido

El US abdominal es una prueba ampliamente disponible, no invasiva y comúnmente utilizada para el screening de los pacientes con riesgo de aparición de CHC. Ecográficamente, el CHC puede aparecer como una imagen de márgenes mal definidos y

gruesos, con ecogenicidad interna irregular. Los tumores de pequeño tamaño⁽¹²³⁾ suelen ser hipoeoicos y, en los de mayor tamaño, su ecogenicidad tiende a convertirse en isoecoica o hipercoica, siendo difícil de distinguir del tejido hepático circundante. Su visualización puede estar dificultada por el hemidiafragma derecho, la interposición de gas, así como en pacientes obesos. En una revisión sistemática del 2015⁽¹²⁴⁾, se encuentra que la sensibilidad y la especificidad de los US eran del 78% y del 89%, respectivamente, en pacientes sometidos a vigilancia y del 73% y 93%, respectivamente, en pacientes no vigilados.

Las nuevas tecnologías de US, especialmente el uso de contraste (ej. SonoVue®), puede mejorar la exactitud de esta modalidad en el diagnóstico de CHC⁽¹²⁵⁾. Sin embargo, un metaanálisis del 2013 que incluye a 18 estudios fue incapaz de determinar si el uso de contraste en la ecografía mejoró el diagnóstico de CHC menores de 3 cm⁽¹²⁶⁾.

En la actualidad, ante una lesión sospechosa observada en US, se requiere de estudios adicionales para confirmar el diagnóstico y estadio del CHC^(95,96).

1.4.2.2.3 Tomografía computerizada

1.4.2.2.3.1 TC dinámica multidetectora

La TC dinámica multidetectora (TCDM) es a menudo la primera técnica de imagen para diagnosticar el CHC, ya que es una técnica fácilmente disponible, y en contraposición a los US con/sin contraste, es independiente del examinador. Por lo tanto, la TC permite un examen rápido, reproducible y barato.

La TCDM ha logrado mayores resoluciones espaciales y temporales, lo que nos permite obtener imágenes en 3D y 4D, así como conocer con exactitud el volumen hepático, por lo que es muy útil para la evaluación preoperatoria de la anatomía hepática⁽¹²⁷⁾.

Los contrastes utilizados son a base de yodo y estrictamente extracelulares. La TCDM del hígado consiste en obtener imágenes en: fase sin contraste, en fase arterial tardía, en fase venosa-portal y en fase de equilibrio⁽¹²⁸⁾:

- La fase sin contraste es útil para detectar la hiperatenuación debida a hemorragia o a agentes embólicos hiperatenuantes, como el lipiodol, antes de la administración del contraste, evitando así una interpretación errónea de hiperintensidad en la fase arterial.

- La fase arterial tardía se caracteriza por la mejora completa de la arteria hepática y el inicio de la mejora de la vena porta, útil para detectar CHC hipervascular.
- La fase venosa-portal, que se caracteriza por la mejora de las venas hepáticas y porta, y la fase de equilibrio, son útiles para el diagnóstico diferencial de CHC, especialmente para su diferenciación con un shunt arterio-venoso-portal. La mayoría de los CHC muestran la imagen de lavado en la fase portal, como hemos dicho anteriormente, pero no todos lo muestran. Los CHC tempranos y los nódulos displásicos suelen ser iso o hipointensos en comparación con CHC avanzados.

1.4.2.2.3.2 *TC de doble energía*

La TC de doble energía (TCDE) es una nueva herramienta que implica un cambio sustancial en el diagnóstico, ya que permite caracterizar determinados elementos químicos y, con ello, detectar alteraciones en ausencia de anomalías morfológicas o densitométricas.

Wang et al⁽¹²⁹⁾ describieron que con esta técnica se puede determinar en la fase venosa-portal si los tumores son benignos o malignos. Dai et al⁽¹³⁰⁾ investigaron el valor de los cambios volumétricos en la absorción de yodo medidos por la TCDE para la evaluación de la respuesta al tratamiento después de sorafenib en comparación con los criterios de la AASLD⁽⁹⁴⁾, demostrando que el TCDE puede evaluar el control de la enfermedad de acuerdo con dichos criterios

A pesar de los prometedores primeros resultados de TCDE, en la actualidad no hay grandes estudios que demuestren su beneficio respecto a la TCDM.

1.4.2.2.3.3 *TC con arterio-portografía*

La TC con arterio-portografía (TCAP) evalúa la hemodinámica de las lesiones hepáticas mejorando la detección de los CHC de pequeño tamaño^(131,132), así como la detección de nódulos displásicos que tienen principalmente perfusión portal (igual al resto del parénquima en fase arterial y refuerzo en fase portal)⁽¹³³⁾. Consigue una sensibilidad del 98% y una especificidad del 90% en el diagnóstico preoperatorio del CHC⁽¹³⁴⁾, si bien es una técnica invasiva, costosa y requiere la canalización de varios vasos.

1.4.2.2.3.4 *TC con volumetría-perfusión*

Mediante la TC con volumetría-perfusión (TCVP) se consigue un análisis detallado y no invasivo de la hemodinámica hepática, ya que permite la cuantificación por separado de la circulación arterial y venosa-portal tanto del hígado como del tumor⁽¹³⁵⁾. Fischer et al⁽¹³⁶⁾ informan de tasas de sensibilidad y de especificidad de hasta el 100% en la detección de CHC. También se ha utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento tras quimioembolización transarterial (QETA)⁽¹³⁷⁾ y tras tratamiento antiangiogénico⁽¹³⁸⁾ con buenos resultados. Aunque la TCVP puede ofrecer mucha información adicional, actualmente no se encuentra en los protocolos de diagnóstico estándar del CHC.

1.4.2.2.4 *Resonancia magnética*

1.4.2.2.4.1 *Contrastes específicos del hepatocito*

Existen dos tipos de contrastes específicos del hepatocito (CEH):

- Los contrastes específicos de las células del retículo endotelial, como el óxido de hierro superparamagnético (OHSP), son fagocitados por las células de Küpffer hepáticas, células muy escasas en las lesiones malignas, por lo que el CHC aparecerá hipoatenuado respecto al tejido sano⁽¹³⁹⁾. No obstante, en los CHC bien diferenciados que aún conservan células de Küpffer, este tipo de contraste no tiene buen resultado⁽¹⁴⁰⁾.
- Los CEH basados en gadolinio, el gadobenate dimeglumine y el ácido gadoxético, son los más utilizados en la RM en la práctica diaria, ya que poseen además de las propiedades de los medios de contraste del espacio extracelular, la capacidad de ser absorbidos por los hepatocitos y excretados a los conductos biliares por proteínas transportadoras específicas, obteniendo imágenes funcionales⁽¹⁴¹⁾. Los CHC poco diferenciados, las metástasis primarias extrahepáticas, así como los hemangiomas y otras lesiones sin captación específica, pueden diferenciarse a lo largo de la fase hepatobiliar.

Durante el examen dinámico multifásico temprano, los CEH muestran una dinámica similar a los contrastes extracelulares, por lo que podremos observar el realce arterial seguido de lavado en la fase venosa portal tan característico del CHC. Los criterios para la validez diagnóstica en la fase hepatobiliar son hipointensidad de los vasos del parénquima hepático e hiperintensidad de los conductos biliares, resultado de la excreción biliar del agente de contraste⁽¹²⁸⁾.

La exactitud diagnóstica de los CEH basados en gadolinio es mayor que la obtenida con el OHSP para el CHC pequeño y moderadamente a bien diferenciado⁽¹⁴²⁾.

En comparación con la TCMD, la precisión diagnóstica de los CEH es superior, especialmente en el caso de pequeñas lesiones (< 1,5 cm)⁽¹⁴³⁾. Los CEH son especialmente útiles para la diferenciación del CHC de los nódulos regenerativos o displásicos, así como para la diferenciación de la hiperplasia focal nodular y adenoma hepático⁽¹²⁸⁾.

1.4.2.2.4.2 *RM convencional*

La RM tiene la ventaja de conseguir imágenes de alta resolución del hígado sin el uso de agentes de contraste nefrotóxicos o radiación ionizante. En la RM, el CHC aparece como un patrón de alta intensidad en T2, y un patrón de baja intensidad en T1⁽¹²³⁾. Un metaanálisis⁽¹⁴⁴⁾ que compara la precisión diagnóstica de la TC y la RM para el CHC en pacientes con enfermedad hepática crónica muestra que la RM es más sensible que la TC para diagnosticar CHC (79% frente a 72%). Otro metaanálisis⁽¹⁴⁵⁾ informó una sensibilidad del 81% para la TC, en comparación con el 91% para la RM, mientras que la especificidad de la TC fue del 93% comparada con el 95% de la RM.

1.4.2.2.4.3 *RM de difusión*

La RM de difusión (RMD) es una técnica de RM funcional que se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos para la generación de contraste en las imágenes. Esta movilidad es influenciada inversamente por la densidad celular y la integridad de las membranas celulares⁽¹⁴⁶⁾. La difusividad del tejido se puede cuantificar calculando el coeficiente de difusión aparente (CDA, valor b) así, cuanto menor es el CDA, mayor es la restricción de difusión en el tejido. Un bajo valor b tiene un gran potencial para diagnosticar un CHC con unas sensibilidades desde el 73% a más del 90%^(147,148). Un alto valor b, en contra, mejora la especificidad para diferenciar el CHC de una lesión benigna en un hígado cirrótico⁽¹⁴⁹⁾. Aparte de los valores b elegidos, el grado de fibrosis influye marcadamente en la notoriedad de los nódulos en los hígados cirróticos porque la fibrosis también restringe la movilidad de las moléculas de agua, lo que aumenta la señal del parénquima hepático en las imágenes ponderadas por difusión. Hasta la fecha, no hay consenso sobre el valor óptimo b para el diagnóstico de CHC en la cirrosis⁽¹⁵⁰⁾.

La desdiferenciación de los nódulos cirróticos a CHC (hepatocarcinogénesis) se considera un proceso continuo y, por lo tanto, la visibilidad de las lesiones hepáticas en

la RMD depende del estado real de la lesión a lo largo de esta vía⁽¹⁵⁰⁾. En un estudio realizado por Muhi et al⁽¹⁴⁹⁾ en 2009, más del 90% de los CHC moderada y pobremente diferenciados fueron visibles en esta técnica (valores b 500 y 1000 s / mm²), mientras que aproximadamente el 50% de CHC bien diferenciados y ninguno de los nódulos displásicos fueron visibles.

1.4.2.2.4.4 *RM con contraste dinámico mejorado*

La RM con contraste dinámico mejorado (RMCDM) muestra un patrón de realce similar en la mayoría de los CHC como se observa en el TC multifásico (realce en fase arterial y lavado en la fase venosa-portal), sin embargo, es ventajoso debido a un mayor contraste entre la lesión y el parénquima hepático, así como la falta de exposición a radiaciones ionizantes⁽¹²¹⁾. Imbriaco et al⁽¹⁵¹⁾ han estudiado la utilidad de usar el gadolinio junto con la RMCDM en la detección del CHC y lo han comparado con el TCDM, obteniendo una sensibilidad y especificidad para la RMCDM sin gadolinio del 93% y 94%, respectivamente; para la RMCDM con gadolinio de 95% y 100%, respectivamente; y para el TCDM de 76% y 86%.

Así mismo, la RMCDM puede utilizarse para el diagnóstico diferencial de lesiones intrahepáticas, ya que el CHC suele presentar una perfusión más fuerte y un tiempo de tránsito medio más rápido en comparación con las metástasis colorrectales así como para medir los resultados terapéuticos de algunos tratamientos, como la terapia con talidomida o con antiangiogénicos, como los inhibidores de la tirosin-kinasa⁽¹²⁸⁾.

1.4.2.2.5 *Arteriografía*

La arteriografía ha quedado desplazada gracias a los métodos diagnósticos descritos con anterioridad al ser una técnica cruenta. No obstante, sigue empleándose como técnica terapéutica en la rotura de un CHC y en la QETA.

1.4.2.2.6 *Tomografía de emisión de positrones*

El lugar de la tomografía de emisión de positrones (PET-TC) con 18F-fluorodeoxiglucosa (18-FDG) en el diagnóstico y estadificación del CHC sigue siendo incierto. Los CHC acumulan 18-FDG dependiendo de su grado de diferenciación, limitando la sensibilidad de la PET-TC para los tumores primarios. Sólo del 55 a 65% de los tumores son positivos por PET-TC, siendo los tumores de alto grado los que generalmente presentan mayor avidéz por el 18-FDG⁽¹⁵²⁾. En los últimos años varios

grupos de TH han podido manifestar que el PET-TC con 18-FDG proporciona información útil sobre la viabilidad del tumor metabólico y el resultado posterior del trasplante, demostrando que la positividad del PET se correlaciona con la presencia de características histopatológicas desfavorables (como la microinvasión vascular o una peor diferenciación celular), así como una mayor recurrencia y una peor SG tras el TH^(153–157).

Un nuevo trazador, el 11C-acetato, puede mejorar la sensibilidad y la especificidad cuando se utiliza junto con 18-FDG, pero aún no está comercialmente disponible en los EE. UU.⁽¹⁵⁸⁾.

1.4.2.3 Diagnóstico histopatológico

Dado que podemos diagnosticar un CHC mayor de 1 cm con pruebas de imagen, ¿cuándo estaría indicado realizar una biopsia hepática?^(5,95,96)

- Los criterios no invasivos basados en la detección del patrón vascular específico de CHC sólo son aplicables en pacientes afectados de hepatopatía crónica. En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica por infección por VHB, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente.
- Alrededor del 20% de los CHC no presentan el patrón típico de CHC en las pruebas de imagen dinámicas (TC y RM), por lo que será necesario una biopsia.

El diagnóstico patológico de CHC se basa en las definiciones del Grupo Internacional de Consenso para la Neoplasia Hepatocelular⁽¹⁵⁹⁾.

La realización de una punción en un nódulo hepático en un paciente cirrótico no siempre es posible. En algunos casos la presencia de ascitis o de alteraciones de la coagulación contraindican este procedimiento, y en otros casos, su localización en el hígado dificulta el acceso percutáneo o no se logra identificar por US a pesar de haberlo sido por RM. Además, el rendimiento diagnóstico de una biopsia en estos nódulos de pequeño tamaño no es óptimo, pues presenta una tasa de falsos negativos cercana al 30%⁽¹⁶⁰⁾. Ello puede depender de un error de muestreo y de la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC muy iniciales mediante la escasa muestra obtenida a través de una biopsia percutánea⁽¹⁶¹⁾. Por tanto, ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la necesidad de obtener una nueva biopsia^(5,96). Así mismo, se ha descrito un riesgo global de siembra tumoral durante la biopsia de un 2,7%, con un intervalo medio entre la biopsia y la

siembra tumoral de 17 meses, que deberá tenerse en cuenta a la hora de decidir la indicación de la misma, sobre todo si se plantea un tratamiento curativo⁽¹⁶²⁾.

1.4.3 Estudio de extensión

La evaluación de la extensión del tumor es fundamental para definir la estrategia de estadificación y tratamiento. La diseminación extrahepática está presente en el momento del diagnóstico hasta en el 15% de los pacientes con CHC, siendo las localizaciones más frecuentes los pulmones, ganglios linfáticos intraabdominales, los huesos y las glándulas suprarrenales, por ese orden⁽¹⁶³⁾. La propagación extrahepática, aun siendo baja, es más probable en tumores mayores de 5 cm, siendo el rendimiento de la TC tórax y la gammagrafía ósea para detectar la enfermedad extrahepática también bajo⁽¹⁶⁴⁾. Como se ha observado en otros tumores sólidos, la PET-TC con 18-FDG tiene mayor sensibilidad para la detección de metástasis a distancia que otras modalidades de imagen, incluyendo TC, gammagrafía ósea y RM^(152,165). Sin embargo, presenta como problemas principales la sensibilidad limitada para las lesiones ≤ 1 cm⁽¹⁶⁵⁾, así como los resultados falsos positivos. Según la guía clínica de la EASL-EORTC⁽⁹⁵⁾, la estadificación preoperatoria antes del trasplante hepático debe incluir TC o RM abdominal, TC torácico y gammagrafía ósea.

1.5 VIGILANCIA DEL CHC

Para que la estrategia de diagnóstico de un tumor sea efectiva y, por tanto, pueda tener impacto en la supervivencia de los pacientes, se debe definir la población de riesgo, identificar el tipo o tipos de pruebas diagnósticas idóneas, así como el intervalo de tiempo entre las mismas. El objetivo fundamental de los programas de detección precoz del CHC es identificar lesiones en fase inicial, preferiblemente por debajo de 2 cm, ya que la probabilidad de que el tumor esté localizado y no exista invasión vascular, es muy alta, por lo que es potencialmente curable el paciente tras el tratamiento⁽⁹⁵⁾.

La eficacia de los programas de screening del CHC se conoció en un estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo en China y realizado sobre portadores de VHB⁽¹⁶⁶⁾. Un grupo de pacientes se vigiló mediante ultrasonidos (US) y niveles de α -fetoproteína (AFP) cada 6 meses y se comparó con otro grupo de pacientes al que no se

hizo vigilancia. Se encontró una reducción del 37% en la mortalidad de los que se sometieron a vigilancia.

1.5.1 Pacientes que requieren vigilancia

El CHC cumple los criterios para el desarrollo de un programa de vigilancia dado que los pacientes con cirrosis de cualquier etiología son un grupo de alto riesgo y pueden ser fácilmente identificados. Además de la cirrosis, existen otros factores asociados al aumento del riesgo de aparición de CHC (ya vistos anteriormente), no obstante, el saber que un paciente tiene un factor de riesgo no ayuda en la decisión de ofrecer vigilancia, ya que el riesgo varía dentro de la población identificada por cualquier factor de riesgo. Además, el aumento del riesgo no es suficiente para hacer válida la vigilancia, ya que en la decisión de ofrecer vigilancia también debe considerarse la probabilidad de que el paciente pueda recibir tratamiento si se descubre que tiene CHC. Si la gravedad de la enfermedad hepática y/o las comorbilidades indican que un tratamiento eficaz es imposible, no hay ningún beneficio de la vigilancia⁽¹⁶⁷⁾. De hecho, la última guía de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁽¹⁶⁸⁾ sugiere no realizar la vigilancia en los pacientes cirróticos con estadio C de Child-Pugh a menos que estén en lista de espera de trasplante hepático (TH), dada la baja supervivencia para estos pacientes.

Los criterios de vigilancia de la AASLD (Tabla 1)⁽⁹⁶⁾ son muy amplios debido a la ausencia de un umbral de riesgo definido. Por tal motivo, es prudente errar por el lado de ser más inclusivo y aplicar el límite de incidencia de la AASLD de 1,5% a 2% para pacientes con cirrosis y 0,2% para pacientes con hepatitis B crónica.

En general, no se recomienda la vigilancia para pacientes con enfermedad hepática que no tengan cirrosis o que no sean portadores de VHB. Existe un riesgo aumentado de CHC en pacientes con VHC que tienen fibrosis estadio 3, así como en aquéllos con EHNA no cirrótica, pero el beneficio de la vigilancia no está claro. En algunos países, la incidencia de CHC en la cirrosis alcohólica es menor de lo previsto y el valor de la detección en estas poblaciones es incierto⁽¹⁶⁹⁾.

Tabla 1. Grupos para los que se recomienda la vigilancia del CHC o en los que se aumenta el riesgo de CHC, pero en los que no se ha demostrado la eficacia de la vigilancia⁽⁹⁶⁾

Grupo poblacional	Incidencia anual (% por año) para la cual la vigilancia se considera rentable	Incidencia de CHC
Vigilancia recomendada		
▪ Varón asiático portador de VHB con > 40 años	0,2	0,4-0,6% por años
▪ Mujer asiática portadora de VHB con > 50 años	0,2	0,3-0,6% por año
▪ Portador de VHB con historia familiar de CHC	0,2	Incidencia más alta que sin antecedentes familiares
▪ Africano/norteamericano negro con VHB	0,2	El CHC aparece a edad más temprana
▪ Cirrótico portador de VHB	0,2-1,5	3-8% por año
▪ Cirrosis por VHC	1,5	3-5% por año
▪ Colangitis biliar primaria con estadio 4	1,5	3-5% por año
▪ Hemocromatosis hereditaria y cirrosis	1,5	Desconocida, probablemente >1,5% por año
▪ Deficiencia de α -1-antitripsina y cirrosis	1,5	Desconocida
Vigilancia con beneficio incierto		
▪ Portadores de VHB con < 40 años (hombres) y < 50 años (mujeres)	0,2	>0,2% por año
▪ VHC y fibrosis en estadio 3	1,5	>1,5% por año
▪ EHNA sin cirrosis	1,5	>1,5% por año
CHC: hepatocarcinoma	VHC: virus hepatitis C	
VHB: virus hepatitis B	EHNA: enfermedad hepática no alcohólica	

Se han publicado diferentes scores de riesgo en la literatura⁽¹⁷⁰⁾, muchos de ellos sobre una población definida sin que tengan un uso extendido y otros aún no validados en la actualidad. Sólo un estudio ha trasladado el grado de riesgo a una decisión de proporcionar o no vigilancia⁽¹⁷¹⁾. Según este estudio, se puede conseguir un buen score de riesgo según la edad, el sexo, los niveles de ALT, la enfermedad hepática crónica previa, los antecedentes familiares de CHC y el tabaquismo acumulativo. Otros scores de riesgo presuponen que los pacientes de mayor riesgo requieren vigilancia, pero en cuanto a los de bajo riesgo, no dan un valor de corte fiable por debajo del cual no sea necesario el screening.

La rigidez hepática también se ha utilizado como scores de riesgo⁽¹⁷⁰⁾, bien de manera individual o bien combinada con otros scores de riesgo, sin llegar a definirse el umbral por el encima del cual se deba instaurar la vigilancia.

1.5.2 Metodología para la vigilancia

La guía de la AASLD del 2018 para el manejo del CHC⁽¹⁶⁸⁾ recomienda que la vigilancia hay que llevarla a cabo usando US abdominal cada 6 meses, con o sin determinación de AFP.

El intervalo de vigilancia está basado en datos observacionales, según las tasas de crecimiento esperado del CHC (no en función del riesgo de desarrollar CHC)^(95,96), sugiriendo los datos hasta la fecha, que la supervivencia es mejor cuando la vigilancia es realizada cada 6 meses que cada 12 meses⁽¹⁷²⁾, no variando la supervivencia si la vigilancia se lleva a cabo cada 3 meses⁽¹⁷³⁾.

El US detecta pequeños CHC con alta sensibilidad. Esta sensibilidad va a depender de dos factores fundamentalmente: del realizador de la prueba ya que en manos expertas puede llegar a una sensibilidad de hasta el 80%, estando entorno al 65% para el resto⁽¹⁷⁴⁾; así como del paciente, ya que la cúpula hepática es de difícil acceso para la ecografía y la obesidad o el hígado graso, dificultan la visualización de las lesiones. La diferenciación de un CHC pequeño de un nódulo cirrótico regenerativo es también difícil. Finalmente, no se han encontrado diferencias en cuanto a si la vigilancia se realiza con US sin contraste o con contraste⁽¹⁷⁵⁾.

Unos niveles elevados de manera persistente de AFP sugieren CHC, si bien, niveles elevados de AFP pueden aparecer en pacientes con cirrosis, hepatitis crónica o colangiocarcinoma⁽⁹⁷⁾, así como en otras neoplasias malignas, de las cuales el cáncer gástrico es el más común⁽⁹⁸⁾. Debido a su baja sensibilidad (60%, con niveles de AFP > 100mcg/L para IJzermans et al⁽¹⁷⁶⁾ y de 20 mcg/L para Trevisani et al⁽¹⁷⁷⁾), la determinación de AFP sola sin la US no debe usarse como screening^(95,96). Si bien la combinación de la determinación de AFP y US incrementa la detección de CHC, también incrementa los costes y las tasas de falsos negativos⁽¹⁷⁸⁾.

La TC no está recomendada para la vigilancia debido a sus altas tasas de falsos negativos junto al riesgo asociado a la radiación acumulada por los test repetitivos, no siendo costo-efectiva^(95,96). No obstante, la TC se reserva para confirmación diagnóstica y estadificación una vez la lesión se ha detectado por US^(95,96,168).

La RM es una prueba útil para el diagnóstico del CHC de pequeño tamaño. En un estudio prospectivo con 407 cirróticos con alto riesgo de aparición de CHC, fueron sometidos a US y RM cada 6 meses durante tres años⁽¹⁷⁹⁾. De los 43 pacientes que padecieron CHC con confirmación histológica y/o imagen de TC compatible, la RM detectó al 86% de ellos, mientras que el US sólo al 28%. La mayoría de las lesiones detectadas eran CHC en estadios precoces (32 de 43, 74%). No obstante, el uso de la RM para la vigilancia no está aún establecido debido a su coste, por lo que se reserva para confirmación diagnóstica y estadificación una vez la lesión se ha detectado por US^(95,96,168).

Otros test se han propuesto para la vigilancia del CHC, como es el caso de la fracción L3 de la AFP, la des- γ -carboxiprotrombina, entre otras, si bien no pueden ser recomendados debido al poco conocimiento sobre su sensibilidad y especificidad en la detección precoz del CHC⁽¹⁸⁰⁾.

1.6 SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA

Si bien en la mayoría de los tumores sólidos el pronóstico va a depender del estadio tumoral, en el CHC no va ocurrir así, ya que, al presentarse en gran parte asociado a cirrosis hepática, y dado que el grado de esta alteración hepática va a determinar el manejo terapéutico, para conocer la supervivencia del paciente deberemos tener en cuenta tanto la extensión tumoral como la disfunción hepática. Son múltiples las clasificaciones pronósticas que han surgido a lo largo del tiempo, pero no en todas ellas se van a tener en cuenta estos dos factores.

1.6.1 Clasificación de Child-Pugh

La *Clasificación de Child-Pugh*⁽¹⁸¹⁾ (Tabla 2), clásicamente empleada y con vigencia en la actualidad, es una clasificación que tiene en cuenta la disfunción hepática en el paciente cirrótico, así como su grado de reserva funcional. Conjuga parámetros analíticos (bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) con parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía), clasificando a los enfermos en tres estadios funcionales: A (buena función hepática), B y C (función hepática alterada).

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh			
Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/l)	≤ 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	$> 3,5$	2,8-3,5	$< 2,8$
Tiempo protrombina			
▪ segundos sobre el control	1-3	4-6	> 6
▪ INR	$< 1,8$	1,8-2,3	$> 2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
A = 5-6; B = 7-9; C = 10-15			
INR: international normalized ratio			

1.6.2 Clasificación de Okuda

La *Clasificación de Okuda*⁽¹⁸²⁾ (Tabla 3) considera la función hepática (albúmina, bilirrubina y presencia de ascitis) y el estado del tumor (ocupación por el tumor de más o de menos del 50% del volumen hepático), sin embargo, sólo permite identificar la enfermedad en etapa terminal, no siendo capaz de estratificar adecuadamente a los pacientes con enfermedad en estadios tempranos o intermedios⁽⁹⁶⁾.

Tabla 3. Clasificación de Okuda ⁽¹⁸²⁾		
Factores	0 puntos	1 punto
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>3
Albúmina (g/dl)	>3	<3
Ascitis	Ausente	Presente
Tamaño tumoral	< 50%	> 50%
Estadio I: 0 puntos; II: 1-2 puntos; III: 3-4 puntos		

1.6.3 Sistema TNM de la Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for international Cancer Control (UICC)

El *Sistema TNM*⁽¹⁸³⁾ se revisó en 2010. Este sistema reconoce importantes predictores pronósticos relacionados con el tumor (T) (tamaño tumoral, número de tumores o invasión vascular), la presencia de afectación ganglionar (N) o la presencia o no de metástasis a distancia (M), por lo que sus resultados están basados en datos anatomopatológicos, sin tener en cuenta la función hepática. Las tasas de supervivencia a cinco años tras resección completa de CHC, sobre la base del sistema de estadificación TNM 2010, son⁽¹⁸⁴⁾: estadio I un 55%, estadio II un 37% y estadio III un 16%. En febrero de 2018, ha entrado en vigor una nueva versión de este sistema, con cambios sensibles en la clasificación del tumor primario (T)⁽¹⁸⁵⁾.

El sistema de estadificación TNM es el único que se ha validado en pacientes tratados con resección hepática (RH)⁽¹⁸⁴⁾ o TH⁽¹⁸⁶⁾ por CHC. Sin embargo, para los pacientes con enfermedad hepática grave subyacente, es la función hepática subyacente la que marca el pronóstico. Esto se objetivó en un estudio de Hong Kong⁽¹⁸⁷⁾, donde se describió la supervivencia en pacientes según el TNM, el tamaño tumoral y la presencia o no de cirrosis. Cuando el tamaño tumoral fue ≤ 5 cm, la supervivencia entre el grupo de cirróticos y no cirróticos fue similar (61% vs 62 %, respectivamente); esta supervivencia varió de manera significativa cuando el tamaño tumoral fue > 5 cm (28% vs 40%, respectivamente).

1.6.4 Model for end-stage liver disease o *Score MELD*

El *Score MELD*⁽¹⁸⁸⁾ (Tabla 4) no fue creado para ser un sistema de estadificación para el CHC, por lo que no proporciona una buena clasificación pronóstica, salvo en aquellos pacientes candidatos a TH, ya que predice mediante un valor la supervivencia del receptor sin trasplante en los próximos tres meses⁽¹⁸⁹⁾.

Tabla 4. Fórmula MELD

MELD: $10 (0,957 \ln [\text{creatinina}] + 0,378 \ln [\text{bilirrubina}] + 1,12 [\text{INR}] + 0,643)$

1.6.5 Sistema Cancer of the Liver Italian Program

El *Sistema Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)*⁽¹⁹⁰⁾ (Tabla 5) combina características relativas al tumor (morfología macroscópica, niveles de AFP y presencia o ausencia de trombosis portal) con un índice de severidad de la cirrosis para un ranking de score pronóstico de 0 a 6. Se ha realizado comparación entre CLIP y los sistemas de TNM, Okuda o Child-Pugh, siendo CLIP mejor sistema predictor de supervivencia que los otros tres⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹¹⁾. En un estudio de validación⁽¹⁹¹⁾, la supervivencia media para los pacientes con estadios CLIP 0, 1, 2, 3, 4 y 5 a 6 fueron 31, 27, 13, 8, 2 y 2 meses, respectivamente.

Tabla 5. Sistema CLIP

Variable	Puntuación
Child-Pugh	
▪ A	0
▪ B	1
▪ C	2
Morfología tumoral	
▪ Uninodular y extensión ≤ 50%	0
▪ Multinodular y extensión ≤ 50%	1
▪ Masivo o extensión > 50%	2
AFP	
▪ < 400	0
▪ ≥ 400	1
Trombosis vena porta	
▪ No	0
▪ Sí	1

1.6.6 Sistema de Barcelona-Clinic-Liver-Cancer

El único que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado externamente es el *Sistema de Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)*⁽¹⁹²⁾. El sistema BCLC ha ido evolucionado hasta su última versión en 2016 (Figura 4)⁽¹⁷⁰⁾. Incluye variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas y establece el pronóstico de acuerdo con 5 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento. Por su reconocida capacidad predictiva y su utilidad en el proceso de decisión de tratamiento ha sido el sistema recomendado por la AASLD⁽⁹⁶⁾, por la EASL⁽⁹⁵⁾, entre otras guías clínicas. No obstante, este sistema ha sido criticado debido a su enfoque algorítmico, en lugar de centrado en el paciente y movimientos cada vez mayores en Occidente y Asia están en desacuerdo con algunos de los principios de este algoritmo⁽¹⁹³⁾. Aunque en al menos dos estudios comparativos superó a otros modelos pronósticos en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico^(194,195), varias series más grandes muestran que otros sistemas de puntuación pronóstica superan al Sistema BCLC^(186,196), y otros muestran que su utilidad es limitada en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico⁽¹⁹⁷⁾.

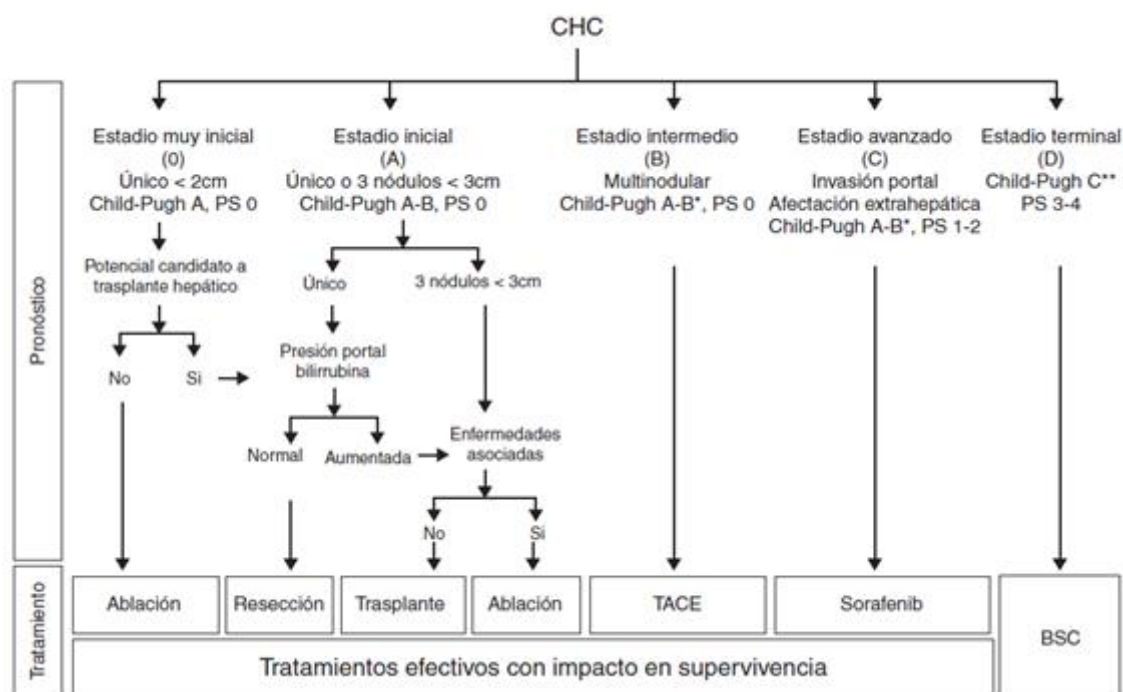


Figura 4. Sistema BCLC, versión 2016⁽¹⁷⁰⁾

1.6.7 Score Albumin-bilirubin o Score ALBI

El *score ALBI*⁽¹⁹⁸⁾ (Tabla 6) ha sido uno de los últimos en aparecer. La importancia de la función hepática subyacente para el pronóstico del CHC, las limitaciones y la falta de validación de sistemas de puntuación como la clasificación Child-Pugh en el contexto del CHC y la falta de un sistema pronóstico universalmente aceptado, dirigió a un grupo internacional para desarrollar una herramienta simple y objetiva para evaluar la función hepática en pacientes con CHC. Este score fue desarrollado a partir de datos de 1313 pacientes japoneses en diferente estadio de CHC; en el análisis multivariante, la bilirrubina y la albúmina se hallaron como las únicas variables no tumorales que influyeron en la supervivencia.

Tabla 6. Score ALBI

Score = (log ₁₀ bilirrubina x 0,66) + (albúmina x -085)
Bilirrubina en mcml/L; Albúmina en g/L.

El análisis del punto de corte reveló tres grupos pronósticos separados: ALBI grado I (puntuación $\leq -2,60$), grado II (puntuación $> -2,60$ a $\leq -1,39$) y grado III ($> -1,39$). El grado ALBI proporciona un método simple, basado en la evidencia, objetivo y discriminatorio para evaluar la función hepática en pacientes con CHC que puede disminuir la variabilidad interobservador (como ocurre con la clasificación de ascitis y encefalopatía en el sistema de puntuación Child-Pugh). Si se valida de forma independiente, el uso de la puntuación ALBI puede mejorar las estimaciones pronósticas en pacientes con CHC a través de un amplio espectro de tratamientos, particularmente entre aquellos con mejor función hepática.

1.6.8 Modelo Risk Estimation of Tumor Recurrence After Trasnsplant y Modelo of Recurrence after Liver Trasplantation score

En los últimos años, se han desarrollado modelos de predicción de recidiva en pacientes trasplantados. Tal es el caso del *Modelo Modelo Risk Estimation of Tumor Recurrence After Trasnsplant (RETREAT)*⁽¹⁹⁹⁾, desarrollado por la Universidad de California en San Francisco, donde se tiene en cuenta la existencia de invasión microvascular, el nivel sérico de AFP en el momento del TH y la suma del mayor diámetro de tumor viable de todos los nódulos tumores en la pieza de explante para

construir un sistema de puntuación y predecir el riesgo de recurrencia al año y a los cinco años. El *Modelo of Recurrence after Liver Trasplantation score (MoRAL)*⁽²⁰⁰⁾ ha surgido para predecir la recurrencia tumoral en pacientes trasplantados a partir de donante vivo, con o sin cumplir los Criterios de Milán, basándose en los niveles séricos de DCP y AFP. En ambos grupos, una baja puntuación de MoRAL (≤ 14.8) se asoció, de manera significativa, a una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Aunque prometedores, estos modelos requieren una validación independiente.

No existe consenso en cuanto a qué sistema de estadificación es mejor en la predicción de la supervivencia de los pacientes con CHC. En general, los sistemas de estadificación patológica como el sistema de estadificación TNM predicen mejor el pronóstico que los sistemas clínicos, particularmente cuando se evalúan los resultados de la resección. Como se señaló anteriormente, sólo el sistema de TNM ha sido validado en cohortes independientes de pacientes sometidos a RH o TH. Okuda, BCLC y CLIP⁽²⁰¹⁾ son más útiles para predecir los resultados en pacientes con insuficiencia hepática que tienen CHC avanzado y están sometidos a terapia no quirúrgica. El consenso de la American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) (actualizado en 2010) reafirma la necesidad de utilizar diferentes sistemas en diferentes pacientes. Su consenso recomienda el uso del sistema TNM para predecir el resultado después de la RH o TH y el esquema de BCLC para los pacientes con CHC avanzado que no son candidatos a la cirugía⁽²⁰²⁾.

1.7 TRATAMIENTO DEL CHC

Hace décadas el CHC se diagnosticaba habitualmente en una fase avanzada cuando el paciente presentaba síntomas o experimentaba un empeoramiento de la función hepática. En este estadio, no era posible realizar ningún tratamiento y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de CHC se consideraba un episodio terminal en el contexto de una cirrosis hepática. En los últimos años, gracias a la aplicación de programas de detección precoz, cada vez se diagnostica el CHC en fases más tempranas cuando es posible aplicar tratamientos eficaces. Para obtener los mejores resultados es imprescindible una correcta evaluación de la extensión tumoral y de la función hepática, para posteriormente realizar tratamiento en centros con adecuada experiencia. Por tanto, ante el diagnóstico o sospecha de CHC se recomienda remitir al paciente a centros de referencia con equipos

multidisciplinares de hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

El manejo del CHC está evolucionando rápidamente con la expansión de los criterios de resección, terapias locorregionales mejoradas, la llegada de nuevas terapias sistémicas focalizadas, las nuevas técnicas de radioterapia interna y externa y la posibilidad de trasplante. Debido a la complejidad médica de los pacientes con CHC y la variabilidad en las modalidades de tratamiento (Tabla 7), la selección de los pacientes y la asignación del tratamiento adecuado puede ser un desafío.

Según los criterios del Sistema BCLC⁽¹⁷⁰⁾ (Figura 4), en estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa. Estos son la RH, el TH y la ablación. En estadio intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de supervivencia es la QETA cuando se aplica de acuerdo con los criterios recomendados. En el CHC avanzado, el único tratamiento que ha demostrado hasta la fecha beneficio en términos de supervivencia es el sorafenib. Finalmente, en el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas.

Tabla 7. Modalidades terapéuticas en el CHC	
1. Resección hepática	
2. Trasplante hepático	
3. Tratamiento locorregionales	
▪ Ablación	
- Inyección de etanol (IE)	
- Radiofrecuencia (RF)	
- Microondas	
- Electroporación irreversible	
- Crioablación	
- Ablación con láser	
▪ Embolización	
- Transarterial (ETA)	
- Quimioembolización transarterial (QETA)	
○ Convencional	
○ Con partículas liberadoras (doxorrubicina) (pQETA)	
- Radioembolización (RE)	
4. Radioterapia	
▪ De haz externo	
- Convencional	
- Esteroatáxina	
▪ Terapia con haz de protones	
5. Terapia sistémica	
▪ Sorafenib	
▪ Otros agentes	

1.7.1 Resección hepática

La primera opción terapéutica curativa para el CHC único en pacientes no cirróticos es la RH, pudiéndose realizar resecciones amplias con baja morbilidad^(203,204). En pacientes cirróticos, la RH debe ser más limitada debido al riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, más aún ante pacientes con hipertensión portal clínicamente relevante (HPCR), aquella con un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mm Hg, ya que conlleva un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y el pronóstico a medio plazo se deteriora⁽⁵⁾. En las regiones con una alta incidencia de CHC, sólo del 10 al 15% de los pacientes con CHC son candidatos a RH, mientras que ese porcentaje asciende hasta el 30% en países con incidencia baja⁽²⁰⁵⁾.

1.7.1.1 Evaluación preoperatoria del paciente candidato a la RH

1.7.1.1.1 Evaluación de la reserva hepática

1.7.1.1.1.1 Evaluación de la función hepática

Durante años, la selección de los pacientes cirróticos con CHC candidatos a RH se ha basado en la clasificación de Child-Pugh⁽¹⁸¹⁾, siendo candidatos para la RH los pacientes con una puntuación menor a 7⁽²⁰⁶⁾, si bien se conoce hoy día que tiene un valor predictivo incierto. En Europa y en EE.UU., se está utilizando para la selección óptima de candidatos a RH a aquellos pacientes que presentan bilirrubina normal y ausencia de HPCR^(207,208). Esta HPCR se objetiva, bien evaluando la clínica del paciente (varices esofágicas o existencia de ascitis) o bien de manera más precisa midiendo directamente el gradiente de presión portosistémico a nivel de la vena suprahepática que deber ser < 10 mmHg⁽²⁰⁷⁾. La presencia de plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ o la existencia de esplenomegalia no identifica de forma precisa la presencia de HPCR⁽²⁰⁹⁾. Muchos grupos (especialmente los asiáticos) utilizan la retención del verde de indocianina a los 15 minutos (que sea inferior al 15%) para seleccionar a los candidatos a RH⁽²⁰⁷⁾. La elastografía para conocer la rigidez hepática y, con ello, conocer la existencia de HPCR, sólo ha conseguido por el momento clasificar correctamente la presencia o ausencia de HPCR en la mitad de los casos⁽²¹⁰⁾.

1.7.1.1.1.2 *Evaluación del volumen de remanente hepático futuro*

El tamaño y el volumen del remanente hepático futuro (RHF) se pueden calcular utilizando una imagen tridimensional por TC, proporcionando una estimación del volumen total hepático que quedará tras la resección. Para los pacientes con CHC y cirrosis sometidos a resección, se recomienda un RHF de al menos un 40 %⁽²¹¹⁾.

1.7.1.1.1.3 *Papel de la Embolización Venosa Portal en el paciente con CHC y RHF pequeño*

La Embolización Venosa Porta (EVP) se ofrece a pacientes cirróticos con CHC que presentan un RHF estimado menor al 35-40%. En un metaanálisis reciente de van Lienden et al⁽²¹²⁾ (1791 pacientes, de los cuales 365 presentaban CHC), la EVP tuvo una tasa de éxito clínico del 96,1% (es decir, no se realizó la cirugía en el 3,9% de los pacientes debido al fracaso del tratamiento con EVP). La EVP tuvo una mortalidad de 0,1%, morbilidad mayor de 0,3% a 0,8% y morbilidad menor de 1,2% a 36,9%. Sólo un 80% de las RH originalmente planificadas se realizaron finalmente debido a otros factores, como hipertrofia insuficiente o progresión local de la tumoración. Otro metaanálisis de Abulkhir et al⁽²¹³⁾ (1088 pacientes, con 265 pacientes con CHC) informó una tasa de RH del 85% tras EVP, cero mortalidad y tasa de complicaciones mayores del 1%. Shindoh et al⁽²¹⁴⁾ recomendaron al menos un 5% pero preferiblemente un 10% de incremento en RHF estimado tras EVP para optimizar los resultados. Así mismo, aconsejaron el uso secuencial de la QETA y EVP para evitar la hipertrofia del tumor (al eliminar el suplemento arterial y/o embolizar un potencial shunts arterioportal) durante el período de espera mientras que el remanente del hígado se está hipertrofiando. Algunos grupos informan que la QETA seguida de la EVP es un método seguro, y que mejora la SLE y SG previo a una hepatectomía mayor⁽²¹⁵⁾.

Algunos grupos europeos y sudamericanos proponen la asociación de la partición hepática y ligadura portal en la hepatectomía escalonada para lograr una rápida hipertrofia del RHF. Sin embargo, su uso en EE. UU. sigue siendo limitado⁽²¹⁶⁾.

1.7.1.1.2 *Evaluación de la extensión tumoral*

1.7.1.1.2.1 *Tamaño tumoral*

Respecto al tamaño de la lesión en tumores únicos, no existe un punto de corte que contraindique la RH, ya que en un tumor único en el que no exista invasión vascular,

existe similar SG independientemente del tamaño tumoral^(217,218). No obstante, cuanto mayor es el tamaño del tumor, mayor es el riesgo de invasión vascular y satelitosis, con lo cual el riesgo de recidiva se incrementa^(219,220) y potencialmente se puede obtener igual o mejor supervivencia con otras alternativas.

Los CHC de gran tamaño (> 10 cm) constituyen entre el 10% y el 20% de todos los CHC. Varias técnicas como EVP, QETA, abordaje anterior, exclusión vascular total y quimioterapia por infusión pueden ser necesarios para reseca estas lesiones grandes, si bien, incluso cuando la resección es posible en algunos pacientes, estos tumores siguen siendo un desafío terapéutico con mal pronóstico⁽²¹⁶⁾. Son factores de mal pronóstico en estos enfermos una AFP sérica ≥ 1000 ng/ml, nódulos tumorales múltiples, presencia de invasión vascular mayor, presencia de fibrosis grave o cirrosis, márgenes inadecuados de resección y mala diferenciación celular^(217,221). Por norma general, si tras efectuar una TC o una RM en un tumor de gran tamaño se confirma que está localizado, se puede contemplar la cirugía como una opción terapéutica⁽⁵⁾.

1.7.1.1.2.2 *Multifocalidad*

La multifocalidad se asocia con menor supervivencia, pero no excluye un buen resultado en pacientes seleccionados^(184,222). Los pacientes con CHC multinodular que parecen beneficiarse de la resección son aquéllos con suficiente reserva hepática para tolerar la resección, sin enfermedad extrahepática y sin invasión vascular mayor. El tamaño por sí solo no es una contraindicación para la resección del CHC multinodular. Desafortunadamente, muchos pacientes tienen una enfermedad multifocal que se subestima incluso con la TC y la RM⁽²²³⁾.

1.7.1.1.2.3 *Metástasis ganglionares regionales*

La incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con CHC es de aproximadamente el 5% (rango 0-10%) aunque los estudios de autopsia muestran una tasa mucho más alta, oscilando entre el 25% (con cirrosis) y el 43,9% (sin cirrosis)⁽²²⁴⁾. El tratamiento de las metástasis ganglionares en pacientes con CHC sigue siendo controvertido. La linfadenectomía regional puede no afectar la supervivencia, pero proporciona información pronóstica adicional⁽²²⁴⁾. Los pacientes con metástasis ganglionares son más propensos a desarrollar recurrencia y tienen peores resultados a largo plazo en comparación con aquéllos sin metástasis ganglionares⁽²²⁴⁾. Ercolani et

al⁽²²⁴⁾ recomiendan la linfadenectomía regional en pacientes no cirróticos con CHC sometidos a resección, así como muestreo de al menos 4 adenopatías en pacientes cirróticos con CHC sometidos a TH para proporcionar información pronóstica adecuada.

1.7.1.1.2.4 *Rotura tumoral*

Aproximadamente el 10% de los CHC se presentan con rotura espontánea lo que da lugar a dolor abdominal agudo, distensión, hipotensión y una caída en el hematocrito. Inicialmente, estos pacientes deben ser estabilizados hemodinámicamente para intentar control de la hemorragia por ETA y si fracasa ésta, se debe plantear la cirugía de emergencia⁽²²⁵⁾. Aunque la presencia de una rotura del tumor sugiere una alta probabilidad de siembra peritoneal y usualmente un pobre resultado tras la RH, si se puede controlar la hemorragia con ETA, debe realizarse una evaluación formal para la estadificación. Varias series retrospectivas sugieren una baja pero definida tasa de supervivencia a largo plazo después de la RH en tales situaciones. Liu et al⁽²²⁶⁾ publicaron una tasa de mortalidad a los 30 días en 154 pacientes que presentaron rotura de CHC (de 1716 con CHC) del 38%. Tras la estabilización inicial y la evaluación clínica, 33 pacientes se sometieron a RH. Si bien la mediana de SG tras hepatectomía fue peor que en los CHC sin rotura (26 vs 49 meses) y la tasa de recidiva extrahepática mayor (46 vs 26%), 8 pacientes (24%) permanecieron vivos sin recidiva tras una mediana de seguimiento de 45 meses. Aoki et al⁽²²⁷⁾ presentaron una serie de 1160 pacientes con rotura espontánea de CHC, concluyendo que la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años de los pacientes que reciben cirugía tras ETA es de 76%, 48,6% y 33,9%. Así mismo, señalaron que los parámetros que están relacionados con la rotura del CHC son un tamaño > 5 cm, una DCP elevada, mayor puntuación en la clasificación Child-Pugh, menor recuento plaquetario, edad \geq 60 años y un CHC masivo (según la clasificación de Egge).

1.7.1.1.2.5 *Metástasis a distancia*

El riesgo de enfermedad extrahepática es mayor en pacientes con tumores de mayor tamaño (> 5 cm), los localizados a nivel subdiafragmático o en los que existe invasión vascular. Estos pacientes justifican estudios de imagen adicionales o laparoscopia diagnóstica antes de la resección, sobre todo si tienen síntomas preocupantes, como el dolor óseo⁽²²³⁾.

1.7.1.1.3 *Terapia neoadyuvante*

Como veremos más adelante, a pesar de que la cirugía es potencialmente curativa, la recurrencia local aparecerá en la gran mayoría de los pacientes. Se cree que muchas recurrencias no surgen debido a una resección quirúrgica inadecuada, sino debido a focos microscópicos preexistentes y clínicamente ocultos, lo que hace pensar en evaluar terapias neoadyuvantes para erradicar esta enfermedad antes de la resección definitiva.

Se han evaluado varios tipos de terapia, como la QETA, la infusión por la arteria hepática de lipiodol radiomarcado, la irradiación regional con o sin quimioterapia o radioembolización y la quimioinmunoterapia sistémica. Aunque muchas de estas terapias pueden disminuir el tamaño de los tumores que antes no se podían resear, esto no se ha traducido en un beneficio de SG en la mayoría de los estudios. Además, el pequeño tamaño de muchos estudios, la relativa escasez de ensayos controlados aleatorios y la heterogeneidad en las poblaciones de los pacientes en estudio limitan la capacidad de interpretar y comparar datos⁽²²⁸⁾. Varias series no controladas^(229–231) y al menos un ensayo controlado aleatorizado⁽²³²⁾ han sugerido que la QETA sola utilizada antes de un intento de RH se asocia con peor SG. En este ensayo controlado aleatorizado de Wu et al⁽²³²⁾, 52 pacientes afectos de CHC resecable de gran tamaño fueron asignados aleatoriamente a QETA preoperatoria o a cirugía directamente. Los pacientes del grupo de la QETA tuvieron un tiempo operatorio levemente más largo y una tasa más alta de resección concomitante de órganos adyacentes. A pesar de una SLE similar en los dos grupos, la incidencia de cáncer extrahepático fue mayor en aquéllos que habían sido tratados con QETA (57% vs 23%), y la tasa de SG fue significativamente peor en este grupo. La demora en el tratamiento quirúrgico pudo haber contribuido a este impacto perjudicial sobre la supervivencia. Por todas estas razones, la terapia neoadyuvante no puede considerarse un abordaje estándar en la actualidad.

1.7.1.2 *Técnica quirúrgica*

1.7.1.2.1 *Estadificación intraoperatoria*

A pesar de los avances en el diagnóstico, aún sigue existiendo infravaloración de la extensión tumoral en el CHC⁽²³³⁾. La laparoscopia y la ecografía intraoperatoria (USIO) pueden mejorar la selección de los pacientes para la RH potencialmente curativa⁽²³⁴⁾. El USIO puede determinar con precisión el tamaño del tumor primario (hasta de 0,5-1 cm) y detectar la afectación de los ganglios linfáticos, porta o suprahepáticas lo que impide la

resección curativa. En una serie que incluyó a 91 pacientes con CHC que se sometieron a USIO por laparoscopia antes de la RH, en un 16% de ellos se contraindicó la laparotomía planificada por enfermedad irresecable⁽²³⁴⁾. Otro beneficio del USIO es la identificación de las principales estructuras vasculares intrahepáticas para servir de guía en las resecciones segmentarias o no anatómicas^(235,236).

1.7.1.2.2 Tipo de resección: anatómica o no anatómica

La RH anatómica (RHA) fue propuesta por primera vez por el cirujano hepático japonés el Prof. Makuuchi^(237,238) e implica la resección siguiendo los planos de los segmentos hepáticos de Couinaud⁽²³⁹⁾, es decir, la exéresis de todo el tejido parenquimatoso hepático irrigado por el sistema venoso portal que irriga el tejido tumoral. Un concepto similar, la transección del pedículo Glissoniano, fue introducido por el Prof. Takasaki⁽²⁴⁰⁾. Ambos grupos sugirieron que la RHA confiere un beneficio de SG. La RHA implica segmentectomía, bisegmentectomía, trisegmentectomía y hemihepatectomía.

La RH no anatómica (RHNA) se define como la resección de una lesión con independencia del segmento anatómico, incluyendo una resección limitada o enucleación^(240–242). En el caso de la subsegmentectomía, que implica la resección del parénquima hepático alimentado por una rama venosa portal de cuarto orden o por una de varias ramas de tercer orden, se discute si la resección del parénquima alimentado por una o varias ramas de cuarto orden debe clasificarse como RHA o RHNA⁽²⁴³⁾.

1.7.1.2.3 Papel de la RH laparoscópica

La cirugía laparoscópica es una realidad hoy día en nuestro medio y la RH por CHC no es una excepción. La literatura disponible está creciendo constantemente para llenar un vacío de datos en cuanto a resultados oncológicos a largo plazo en esta enfermedad. Hasta la fecha, los datos disponibles apoyan la opinión de que, en manos experimentadas, la RH laparoscópica es factible y segura, si bien es técnicamente exigente y debe llevarse a cabo sólo en centros de alto volumen con un programa de complejidad procedimental graduada. Una ventaja del abordaje laparoscópico es la creación de menos adherencias, pudiendo facilitar la realización de un TH en un hipotético caso tras la RH⁽²⁴⁴⁾.

En la revisión sistemática de Yin et al⁽²⁴⁵⁾, se agruparon los resultados de 15 estudios retrospectivos que compararon la RH abierta con la RH laparoscópica en el CHC solitario. La morbilidad y la pérdida de sangre postoperatoria se redujeron significativamente con el abordaje laparoscópico en comparación con la cirugía abierta (diez estudios). No

obstante, se objetivó una tendencia no significativa a un mayor riesgo de margen quirúrgico positivo para el abordaje laparoscópico (seis estudios), aunque no se identificaron diferencias en cuanto a SG ni SLE al año, tres y cinco años.

En 2016, Ciria et al⁽²⁴⁶⁾ publican un metaanálisis donde se revisa todas las RH laparoscópicas publicadas hasta la fecha a nivel mundial. Se contabilizó un total de 9527 resecciones hepáticas laparoscópicas, de las cuales, 6190 (65%) eran por patología maligna, con una mortalidad del 0,4%. Al comparar con las RH abiertas (2900), no se objetivó mayor mortalidad y se encontró que había menos complicaciones, menores tasas de transfusión, menores pérdidas sanguíneas y menor estancia hospitalaria mediante la cirugía laparoscópica. Los autores concluyen que se confirma la creciente seguridad de la cirugía laparoscópica en este tipo de intervenciones cuando se realiza en pacientes seleccionados y por cirujanos entrenados, y sugiere que RH laparoscópica puede ofrecer mejores resultados a corto plazo en comparación con RH abierta.

1.7.1.3 Resultados tras la RH

1.7.1.3.1 Morbilidad y mortalidad postoperatoria

La morbimortalidad postoperatoria está relacionada con la extensión de la RH⁽²⁴⁷⁾. Un metaanálisis (se incluyen más de 35.000 RH de las cuales 13.497 eran por CHC) documentó una mortalidad y morbilidad perioperatoria de 4,01% y de 28,1%, respectivamente, para los pacientes con CHC⁽²⁴⁸⁾, objetivándose en este estudio observacional a nivel nacional en EE. UU., tasas de mortalidad similares, de 4,6 a 7,3%⁽²⁴⁹⁾. Aunque la mortalidad es baja, la morbilidad continúa siendo elevada con tasas de insuficiencia hepática poshepatectomía de entre el 5 al 15%⁽²¹⁶⁾.

La mayoría de las muertes se deben a insuficiencia hepática postoperatoria y menos del 10% a complicaciones por sangrado. La presencia de cirrosis es el predictor más importante de insuficiencia hepática y de muerte post-resección. Es primordial la selección cuidadosa de los pacientes, evitando resecciones mayores en pacientes con cirrosis, incluso compensada y de hacerla, se debe tener presente la opción de la EVP, ya que la mortalidad asciende hasta el 18% en pacientes cirróticos con RH mayor sin EVP, en comparación a < 3% tras EVP⁽²⁵⁰⁾. Dos factores adicionales influyen en el desarrollo de la insuficiencia hepática postoperatoria en los pacientes cirróticos: la pérdida intraoperatoria de sangre > 1500 ml y la infección postoperatoria de cualquier tipo⁽²⁵¹⁾. Por tanto, la mortalidad puede reducirse mediante la selección adecuada de pacientes,

incluyendo el cálculo de volumen de RHF mediante volumetría con EVP cuando sea apropiado, y una técnica quirúrgica meticulosa, incluyendo técnicas para minimizar la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión.

Hoy día se piensa que las tasas de mortalidad a los 90 días parecen ser un indicador más valioso del resultado de la RH, especialmente en los casos de RH extendida y RH en pacientes con hígado enfermo⁽²⁵²⁾. Esta mortalidad está relacionada con el desarrollo tardío y progresivo de ictericia, ascitis y, en ocasiones, la muerte, que típicamente sucede fuera del hospital y después de los 30 primeros días postoperatorios en pacientes con remanentes hepáticos marginales o inadecuados.

Las principales complicaciones postoperatorias incluyen fuga biliar y derrame pleural. Como ejemplo, en una serie de 416 pacientes sometidos a RH, las complicaciones más frecuentes fueron fuga biliar (8%) y derrame pleural (7%). La estancia en una unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio durante más de dos días fue necesaria en el 18% los pacientes y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 10 días⁽²⁵³⁾.

1.7.1.3.2 Resultados a largo plazo

La SG a los 5 años tras la RH está entorno al 50%^(5,216). Sin embargo puede llegar hasta un 78% en pacientes seleccionados (sin invasión vascular, lesiones solitarias, sin metástasis intrahepáticas, con diámetro tumoral ≤ 5 cm y un margen quirúrgico negativo de > 1 cm)⁽²⁵⁴⁻²⁵⁹⁾. La tasa de recidiva del CHC es muy alta a pesar de la selección de los pacientes, llegando al 70% a los 5 años^(260,261). La mayoría de las recurrencias son intrahepáticas, pudiéndose relacionar con metástasis intrahepáticas no detectadas en el momento de la resección (60-70%) o con un nuevo CHC (30-40%)⁽⁵⁾. Ante la recidiva, se deberá evaluar nuevamente tanto la función hepática como las características del tumor para poder ofertar al paciente cualquier modalidad terapéutica, incluida la RH⁽²⁶²⁾. Menos del 20% de los CHC recidivados presentan un componente extrahepático (sobre todo pulmonar y óseo), pudiéndose presentar simultáneamente, desarrollarse después de una recidiva intrahepática o representar el único sitio de recidiva de la enfermedad⁽²⁶³⁾.

Son varios los factores que están relacionados con la SG y con la SLE, entre los que destacan:

1.7.1.3.2.1 Factores relacionados con la función hepática

La existencia preoperatoria de disfunción hepática y cirrosis son los factores pronósticos negativos más importantes^(192,264,265). En un estudio con 295 pacientes que se

sometieron a RH por CHC, la SG a los cuatro años fue más del doble en pacientes no cirróticos (81% vs 35%)⁽²⁶⁴⁾. Esto puede estar relacionado tanto por el mayor riesgo de mortalidad per se de la cirrosis, como porque la existencia de CHC multicéntrico es mayor en pacientes cirróticos.

Bilimoria et al⁽²⁶⁶⁾ presentaron una serie multicéntrica de 591 pacientes sometidos a RH por CHC, de los cuales 145 sobrevivieron más de cinco años. Se llegó a la conclusión que, si bien los márgenes quirúrgicos, el tipo de resección, el nivel preoperatorio de AFP y la presencia de múltiples tumores o invasión vascular microscópica son predictores importantes de supervivencia a cinco años, una vez superado este período, la SG estaba en relación con una buena función hepática o una mínima fibrosis periportal.

1.7.1.3.2.2 *Tipo de RH*

Los resultados de RHA vs RHNA existentes en diferentes series difieren, por lo que los beneficios de la RHA aún hoy día es motivo de debate^(243,267,268). Estos resultados contradictorios pueden deberse al sesgo de selección del paciente y al uso de diferentes técnicas quirúrgicas en cada institución. Hasta la fecha, ningún estudio prospectivo aleatorio ha comparado los resultados de RNA y RHNA⁽²⁴³⁾.

1.7.1.3.2.3 *Invasión vascular*

La invasión macro o microvascular de ramas portales o de las suprahepáticas se ha relacionado con peor supervivencia. Parker et al⁽²⁶⁹⁾, ya comunicaban una SG de 0% a los 3 años en CHC con invasión vascular, frente al 32% de SG a los 5 años en los que no había invasión.

1.7.1.3.2.4 *Tamaño tumoral*

Los implantes intra y extrahepáticos son más frecuentes en aquellos CHC mayores de 5 cm, sobre todo si están asociados a invasión vascular. Zhou et al⁽²⁷⁰⁾ informan de una SG a los 5 años del 63% frente al 37% según si el diámetro del CHC fuera menor o mayor a 5 cm, respectivamente. Se han descrito SG a los 5 años en los CHC grandes (> 10 cm) de entre el 25% y el 45% y la SLE a los 5 años en la mayoría de los estudios varía del 15% al 35%⁽²¹⁶⁾. No obstante, en tumores únicos en el que no exista invasión vascular, existe similar SG independientemente del tamaño tumoral^(217,218).

1.7.1.3.2.5 *Número de nódulos*

La multifocalidad se asocia con tasas de SG a 5 años de aproximadamente 24%^(184,222). Los pacientes con CHC multinodular que parecen beneficiarse de la resección son aquellos con suficiente reserva hepática para tolerar la resección, sin enfermedad extrahepática y sin invasión vascular mayor.

1.7.1.3.2.6 *Márgenes de resección*

Aún hoy día es motivo de controversia. En el estudio de Ozawa et al⁽²⁷¹⁾ con 225 pacientes intervenidos por CHC, la SLE fue significativamente mayor en aquéllos con márgenes libres > 1 cm (77% vs 21%).

Shi et al⁽²⁵⁹⁾ en su ensayo prospectivo aleatorizado de 169 pacientes con CHC, comparan la SG y recidiva del CHC tras la hepatectomía parcial con un margen de 1 cm (84 pacientes) vs a 2 cm (85 pacientes). Para el primer grupo, obtuvieron una media de margen de resección de $0,7 \pm 0,4$ cm y para el segundo grupo de $1,9 \pm 0,6$ cm. La SG al año, dos, tres y cinco años fue del 92,9%, 83,3%, 70,9% y 49,1%, respectivamente, para el primer grupo y del 96,5%, 91,8%, 86,9% y 74,9 %, para el segundo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariante identificó la presencia de micrometástasis y la asignación al tratamiento como factores de riesgo independientes para la muerte relacionada con el tumor. Por otro lado, obtuvieron que todas las recurrencias en los márgenes de la RH, así como la recidiva tumoral múltiple, se dieron en el primer grupo y que la SG tras la recidiva tumoral fue significativamente mejor en el segundo grupo.

Dong et al⁽²⁶⁸⁾ publican una serie con 586 pacientes afectados de CHC único sin invasión vascular para conocer el impacto del margen de resección en la recurrencia del CHC. Dividen a los pacientes en dos grupos, según la RH haya sido anatómica (161 pacientes) o no anatómica (425 pacientes) y a su vez, cada grupo, lo divide en tres subgrupos (A = margen de resección a < de 5 mm; B = margen de resección ≥ 5 y < 10 mm; C = margen de resección ≥ 10 mm). En el grupo de la RH anatómica, la recurrencia se situó en torno a los 71,6 meses, con una SLE al año, a los dos años y a los cinco años de 86,9%, 69,5% y 49,9%, respectivamente. En el grupo de la RH no anatómica, la recurrencia se objetivó a los 44 meses, con SLE de 82,9%, 63,2% y 41,8%, respectivamente. El análisis mostró que hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los 2 grupos. No obstante, concluyeron que no hubo diferencias significativas en cuanto a la recurrencia

entre los subgrupos de la RH anatómica y sí la hubo entre los de la RH no anatómica, siendo la recurrencia mayor en el subgrupo A respecto a los subgrupos B y C.

Poon et al⁽²⁷²⁾ van a evaluar la importancia del margen de RH para la recurrencia del CHC. Para ello, dividen a 288 pacientes afectos de CHC con resección macroscópicamente completa del mismo en dos grupos según exista un margen de resección estrecho (< 1 cm, 150 pacientes) o ancho (\geq 1 cm, 138 pacientes). Obtuvieron que las tasas de recurrencia entre ambos grupos fueron similares y que la mayoría de los tumores recurrentes ocurrieron en un segmento hepático distante del margen de resección o en segmentos múltiples. Entre los dos grupos, 34 pacientes presentaron márgenes afectos, bien por invasión microscópica del tumor principal (13 pacientes), bien por trombosis venosa tumoral (13 pacientes) o bien por microsatélites del tumor principal (8 pacientes). Estos pacientes tuvieron tasas de recurrencia significativamente más altas que aquéllos con un margen histológicamente no afecto. Sin embargo, en el análisis multivariante, el margen histológico positivo no fue un factor de riesgo significativo para la recurrencia. El estadio tumoral y la transfusión perioperatoria fueron los únicos factores de riesgo independientes.

1.7.1.3.2.7 *Otros factores*

Otros factores de peor pronóstico relacionados con el tumor son CHC con ausencia de cápsula, sangrado por rotura espontánea del CHC, CHC pobremente diferenciado, una AFP sérica \geq 1000 ng/ml, satelitosis y presencia de fibrosis grave o cirrosis^(217,221).

1.7.1.4 *Tratamiento adyuvante*

La alta tasa de recurrencia después de la resección curativa para el CHC ha llevado a una búsqueda de terapias adyuvantes efectivas. A diferencia de otros tumores sólidos, los objetivos del tratamiento postoperatorio para el CHC son dos: eliminar células neoplásicas residuales (el concepto tradicional de terapia adyuvante sistémica para enfermedades como el cáncer de mama y de colon) y la prevención del segundo CHC primario.

Dado que la presencia de invasión microvascular y/o satelitosis en el análisis histológico de la pieza quirúrgica se correlaciona con recidiva precoz y mal pronóstico, algunos grupos han propuesto valorar la inclusión del paciente en lista de trasplante hepático una vez conocida la diseminación en el segmento resecado, antes de la aparición de la recidiva^(220,273) y los resultados de esta estrategia son positivos⁽²⁷⁴⁾.

Se han evaluado múltiples tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia tanto dirigidos a evitar la recidiva por diseminación (quimioembolización-lipiodolización, radiación intrahepática, agentes sistémicos o inmunoterapia), como para evitar las recidivas de novo (retinoides y el interferón)⁽⁵⁾. A pesar de los resultados iniciales esperanzadores, la eficacia de todas estas estrategias no ha sido reproducida por estudios más consistentes y en el momento actual no se pueden considerar parte de la práctica clínica habitual.

Estudios recientes evaluando análogos de la vitamina K2⁽²⁷⁵⁾ o inhibidores de la heparinasa (PI-88)⁽²⁷⁶⁾ han resultado negativos. El estudio STORM⁽²⁷⁷⁾, estudio en fase 3 multicéntrico aleatorizado con 1114 pacientes, evaluó el sorafenib versus placebo como tratamiento adyuvante tras ablación completa o RH, encontrando que los pacientes que recibieron sorafenib no tuvieron una mejor SG ni SLE.

1.7.1.5 Vigilancia tras RH

Los pacientes que se someten a una RH corren el riesgo de recurrencia del CHC o la aparición de un segundo CHC primario. La mayoría de los pacientes que experimentan recidiva después de la RH presentan enfermedad recurrente confinada al hígado. El objetivo principal de la vigilancia postratamiento es la identificación temprana de la enfermedad que podría ser susceptible de terapia local posterior. Varias modalidades de tratamiento efectivas pueden proporcionar el control de la enfermedad después de la recurrencia, incluida la hepatectomía repetida, la terapia ablativa local, el TH, la QETA o la radioembolización⁽²²⁸⁾. Existen pocos datos para guiar la estrategia óptima de vigilancia postratamiento en estos pacientes. Hatzaras et al⁽²⁷⁸⁾ proponen:

- TC o RM cada cuatro meses durante dos o tres años y después cada seis meses.
- Niveles séricos de AFP, si estaba inicialmente elevada, cada cuatro meses durante dos o tres años, y después cada seis meses.

Algunos grupos han sugerido adaptar el programa de vigilancia TC/RM tras el segundo año de acuerdo con el riesgo de recurrencia a fin de reducir el coste y la exposición a radiación innecesaria⁽²⁷⁹⁾. Para aquéllos con bajo riesgo (sin invasión microvascular y sin cirrosis) o enfermedad de riesgo intermedio (sin invasión microvascular, pero con cirrosis, o un tumor solitario con invasión microvascular), sugieren TC/RM cada cuatro meses durante los primeros dos años y después cada 12 meses. La tasa de detección de recurrencia no se redujo significativamente por el intervalo de vigilancia más largo; sin embargo, la interpretación de estos datos está limitada por números pequeños y la falta

de validación. También es importante que los pacientes con cirrosis continúen recibiendo atención relacionada con la misma y con su enfermedad hepática subyacente, lo que puede tener un impacto importante en la supervivencia a largo plazo.

1.7.2 Trasplante hepático

El primer TH ortotópico en clínica se realizó en 1963 por el doctor Thomas Starzl⁽²⁸⁰⁾, en Denver, en una niña de 3 años que padecía una atresia de vías biliares, falleciendo la paciente en quirófano debido a una hemorragia exanguinante por coagulopatía. En 1967, pudo realizar con éxito un trasplante en una niña con CHC que sobrevivió 400 días⁽²⁸¹⁾. En ese mismo año, el profesor Sir Roy Calne⁽²⁸²⁾, en Londres, realizó el primer TH ortotópico de Europa. No fue hasta el año 1984 cuando los doctores Eduardo Jaurrieta y Carlos Margarit⁽²⁸³⁾ llevaron a cabo el primer TH en España, en el hospital de Bellvitge. Desde entonces, el número de centros incorporados a la realización de esta técnica ha ido aumentando de forma progresiva hasta hoy, con 25 centros en España donde se realiza TH en adulto y 5 centros donde se realiza TH infantil⁽²⁸⁴⁾. En Extremadura, el programa de TH se inició en el año 2007 siendo el penúltimo centro de trasplante español en incorporarse a la red, habiéndose realizado desde entonces hasta diciembre de 2015 un total 175 trasplantes en 166 receptores⁽²⁸⁵⁾.

El TH es la mejor alternativa para el tratamiento del CHC ya que trata tanto el tumor como la hepatopatía de base, por lo que su objetivo es disminuir la recidiva y aumentar la SG a largo plazo. No obstante, dada la limitación por la disponibilidad de órganos, se considera la segunda opción terapéutica curativa para el CHC. En el registro español de TH (RETH), el CHC es la tercera causa de diagnóstico principal de TH entre 1984-2016, con un 20,8% del total de trasplantados⁽²⁸⁴⁾. En nuestro centro, el CHC es la segunda causa de indicación de TH con un 32%, después de la cirrosis no biliar⁽²⁸⁵⁾.

Las primeras series publicadas en los años 80 obtuvieron unos resultados muy pobres en cuanto a tasas de recidiva, en torno al 50%, y supervivencia a los 5 años inferior al 40%, consecuencia de una selección de pacientes con neoplasias de gran tamaño, invasión vascular e incluso diseminación extrahepática. Mazzaferro et al⁽²⁸⁶⁾, en el año 1996, consiguieron una SG a los 4 años del 75% y una tasa de recidiva del 8% en los pacientes trasplantados gracias a una minuciosa selección de los pacientes. Basándose en estos resultados, surgieron los conocidos Criterios de Milán (CM), en los cuales se indica el TH ante un CHC único ≤ 5 cm o con un máximo de 3 CHC menores de 3 cm, sin invasión

macrovascular ni diseminación extrahepática. Estos resultados han sido validados por diferentes grupos^(287–290) y constituyen actualmente los criterios de TH aceptados por la mayoría de las guías clínicas^(94,95,291,292) y por un panel de expertos internacional bajo el auspicio de diversas sociedades científicas directamente involucradas en el manejo del CHC⁽²⁹³⁾, aunque existen otros criterios con resultados similares y en los que hay interés creciente (San Francisco⁽²⁹⁴⁾, Up to Seven⁽²⁹⁰⁾, etc).

1.7.2.1 CHC dentro de los CM con cirrosis Child-Pugh A

Los pacientes cirróticos de clase A de Child-Pugh que cumplen con los CM son un subconjunto de pacientes que pueden tratarse mediante RH o TH con resultados comparables, por lo que la decisión dependerá del cirujano y del medio en que se encuentre. La recurrencia puede ser mayor después de la RH, pero el TH se asocia con tiempos de espera más prolongados debido a la escasez de órganos, la progresión de la enfermedad en la lista de espera y las implicaciones económicas secundarias a la inmunosupresión. Varios metaanálisis recientes, incluidos los de Dhir et al⁽²⁹⁵⁾, Rahman et al⁽²⁹⁶⁾ y Proneth et al⁽²⁹⁷⁾, han señalado que cuando se comparan la RH y el TH en pacientes con CHC temprano, el TH se asocia con una SG y SLE favorables a los 5 años. Sin embargo, cuando se realiza un análisis por intención de tratar, teniendo en cuenta la mortalidad asociada a la lista de espera, la SG a 5 años entre la RH y el TH es comparable. Las tasas de recurrencia aumentan significativamente después de la RH en comparación con el TH. Los resultados a largo plazo pueden empeorar tras la RH, con una SG a 10 años del 22% tras la resección frente al 54% tras el TH⁽²⁹⁸⁾. Recientemente, un estudio en un solo centro (CHC \leq 5 cm relacionado con el VHC, con Child-Pugh A o B, con una tasa de salida de lista de espera o “drop out” del 30%) realizó un análisis por intención de tratar, observándose una mejora de la SG a favor de la RH (61,8 frente a 30,6 meses) aunque el grupo de TH tuvo una tasa de recurrencia más baja (30% frente a 71,5%, $p < 0,001$)⁽²⁹⁹⁾.

Por tanto y, ante la escasez de órganos, aunque la RH y el TH continúan siendo opciones más viables hasta que haya más evidencia disponible, el TH es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para RH, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los CM⁽³⁰⁰⁾.

1.7.2.2 Extensión de los CM

A pesar de la falta de donantes, múltiples grupos han propuesto expandir los criterios de inclusión en lista sin que se incremente la tasa de recidiva ni se deteriore la SG.

En 2001, Yao et al⁽²⁹⁴⁾ de la Universidad de California observaron que en muchas ocasiones los tumores del explante sobrepasaban los CM, sin empeorar los resultados. Basándose en estos datos, propusieron los Criterios Expandidos de San Francisco (CESF) que consisten en un tumor único de menos de 6,5 cm, un máximo de tres tumores y ninguno superior a 4,5 cm y, por último, tumores múltiples con un tamaño tumoral total de 8 cm. Estos criterios fueron respaldados por el estudio de Duffy et al⁽³⁰¹⁾ de 467 pacientes, los cuales dividieron a los pacientes en 3 grupos: los que cumplían los CM (n = 173), los que cumplían los CESF (n = 185) y los que excedían los CESF (n = 109). La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue similar en los grupos de CM y CESF, que fueron superiores al grupo que excedía los CESF.

Toso et al⁽³⁰²⁾ en 2008, proponen la indicación de TH en pacientes con CHC según el volumen total tumoral, de forma que si este volumen es inferior a 115 cm³, se alcanzarían similares resultados a los trasplantados bajo los CM y los CESF. En 2015, este mismo grupo propone que la indicación de TH en pacientes con CHC se lleve a cabo aparte de por tener un volumen total tumoral inferior a 115 cm³, por tener unos valores inferiores a 400 ng/ml de AFP en aquellos centros con un tiempo de espera de al menos 8 meses⁽³⁰³⁾. Con ello, concluyen que, si bien se puede esperar un mayor riesgo de salida de lista de espera, se consigue una supervivencia postrasplante equivalente y satisfactoria a los trasplantados bajo los CM.

En 2009, el grupo de Milán, publica los criterios conocidos como “up-to-seven”⁽²⁹⁰⁾, que considera los pacientes candidatos a TH con CHC a aquéllos pacientes en que la suma del tamaño del tumor más grande (en cm) y el número de nódulos sea ≤ 7 . Otros criterios publicados se muestran en la Tabla 8.

Muchas de estas series publicadas incluyen un bajo número de pacientes con criterios expandidos, basándose en muchos casos en análisis retrospectivos, la definición de estadio tumoral se fundamenta en hallazgos en el explante o en técnicas de imagen sin un criterio homogéneo en el momento de la inclusión, y no consideran ni registran la tasa de salida de lista de espera. Además, debe tenerse en cuenta que la expansión de criterios aumentará el número de pacientes en lista de espera con lo que la escasez de donantes se incrementará y, por tanto, al mismo tiempo que se usan órganos en pacientes con una expectativa de vida más baja, se dejará de trasplantar a pacientes con supervivencias

postrasplante excelentes⁽⁵⁾. Análisis de coste-eficacia, teniendo en cuenta el impacto que la expansión de criterios tendría en los programas de TH con escasez de órganos, desaconsejan esta estrategia⁽³⁰⁴⁾. Por tanto, hasta la fecha, a pesar de las diferentes propuestas de criterios expandidos, sólo los CM han sido validados ampliamente y son los aceptados como gold-standard para la indicación del TH en pacientes con CHC⁽³⁰⁵⁾.

Tabla 8. Criterios expandidos en el TH ortotópico⁽²¹⁶⁾

Grupo de Estudio, año	Criterios de elección	Características y número de casos incluidos	SG a 5 años (%)
UCSF (Yao, et al)⁽²⁹⁴⁾ 2007 (CESF)	1 tumor < 6,5 cm o 2-3 tumores < 4,5 cm o diámetro tumoral total < 8 cm	Dentro de criterios expandidos (n=168)	81 (sin recurrencia)
Milán y Multicéntrico internacional (Mazzaferro, et al) (290) 2009 (Criterios up-to-seven)	Suma del número de tumores y diámetro del tumor mayor (cm) ≤ 7	Dentro de criterios expandidos y más allá de los CM, sin microinvasión vascular (n=283) Dentro de criterios expandidos y más allá de los CM, con microinvasión vascular (n=116)	71 47
Pamplona (Herrero et al)⁽³⁰⁶⁾ 2008	1 tumor ≤ 6 cm o 2-3 tumores ≤ 5 cm	Dentro de criterios expandidos y más allá de los CM (n=26) Dentro de los CM (n=47)	78 73
Toroto (DuBay et al)⁽³⁰⁷⁾ 2011	Tumor no restringido por tamaño ni número, no pobremente diferenciado en la biopsia (sólo tumores más allá de los CM)	Dentro de criterios expandidos, más allá de los CM (n=105) Dentro de los CM (n=189)	70 72
Valencia (Silva et al)⁽³⁰⁸⁾ 2008	Tumores por encima de 3 nódulos con diámetro máximo de 5 cm o diámetro tumoral total ≤ 10 cm	Dentro de criterios expandidos, más allá de los CM (n=26) Dentro de los CM (n=231)	69 62
Hangzhou Criteria (Zheng et al)⁽³⁰⁹⁾ 2008	Diámetro tumoral total ≤ 8 cm o diámetro tumoral total > 8 cm con grado I o II en biopsia y AFP ≤ 400ng/ml	Dentro de criterios expandidos, más allá de los CM (n=99) Dentro de los CM (n=72)	72 78
Edmonton (Toso et al)⁽³⁰²⁾ 2008	Volumen tumoral total ≤ 115 cm ³	Dentro de criterios expandidos (n=251) Dentro de los CM (n=157)	80 82
Edmonton (Toso et al)⁽³⁰³⁾ 2015	Volumen tumoral total ≤ 115 cm ³ y ≤ 400 ng/ml	Dentro de criterios expandidos (n=38) Dentro de los CM y ≤ 400 ng/ml (n= 195)	74,6 (SG a los 4 años) 78,8 (SG a los 4 años)
Asan Criteria (Lee et al)⁽³¹⁰⁾ 2008	Diámetro LOE mayor ≤ 5 cm Nódulos ≤ 6 No invasión vascular	Dentro de criterios expandidos (n = 186) Dentro de los CMC (n = 23) Dentro del UCSF (n = 12)	76,3% 76% 75,9%
UCSF (Universidad de California, San Francisco)			

Finalmente, teniendo en cuenta la disponibilidad no restringida de órganos y el mínimo tiempo de espera cuando se considera el TH de donante vivo, algunos autores han sugerido que los criterios de selección de pacientes con CHC para el TH de donante vivo podrían ser expandidos⁽⁵⁾. Esta propuesta no debe considerarse como práctica clínica convencional hasta que se establezca su eficacia en estudios de investigación con un

número adecuado de casos analizados de acuerdo con intención de tratamiento desde el momento de su evaluación y con un seguimiento suficiente⁽⁵⁾.

1.7.2.3 Tiempo en lista de espera

Una de las mayores desventajas del TH, aparte de la morbilidad que conlleva la inmunosupresión, es el tiempo en lista de espera hasta que el paciente es trasplantado. Durante este tiempo, se puede producir un crecimiento del CHC, dejando de cumplir éste los criterios de selección previos (la tasa de exclusión en lista de espera podría llegar a ser mayor del 25% si el tiempo de espera es mayor a 12 meses^(311,312)) y, por otro lado, pacientes con CHC ligeramente más avanzados y que se beneficiarían de TH, aunque no con los resultados óptimos, son excluidos del programa. Una vez incluidos los pacientes en lista de espera, se aconseja la reevaluación de la enfermedad y la medición de los niveles de AFP cada 3 meses^(293,313). Para evitar o disminuir la progresión del CHC durante el período que el paciente está en lista de espera, se han ideado diferentes estrategias.

1.7.2.3.1 Aumentar el número de donantes

Esta sería la estrategia más eficaz pero su impacto es limitado. A pesar de usar donantes de alto riesgo (hígados esteatósicos, edad avanzada, donación en asistolia), o desarrollar el trasplante dominó, el número de candidatos sigue excediendo a los donantes disponibles.

Ello lleva a considerar que una opción potencialmente más eficaz es el desarrollo de programas de trasplante a partir de donante vivo⁽³¹⁴⁾. Esta última alternativa ha mostrado resultados similares al trasplante cadavérico⁽³¹⁵⁾ y estudios de coste-eficacia han mostrado su utilidad cuando la lista de espera supera los 7 meses⁽³¹⁶⁾. En la serie de Bhangui et al⁽³¹⁷⁾, una de las series con el seguimiento más prolongado, compararon los resultados entre 36 pacientes sometidos a TH de donante vivo con 147 pacientes sometidos a TH ortotópico por CHC. La tasa de salida de los pacientes de la lista de TH de donante vivo fue de 0% frente al 18% de los que estaban en la lista de TH cadavérico, y el tiempo de espera para el trasplante fue significativamente más corto (2,6 frente a 7,9 meses). En la actualidad, aproximadamente el 4% de todos los TH realizados en los Estados Unidos son de donante vivo⁽³¹⁸⁾. Sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica habitual en España es baja⁽³¹⁹⁾, siendo el 2,5% de todos los TH realizados en España entre 2014 y 2016⁽²⁸⁴⁾. Además, se ha de considerar la posibilidad de la morbimortalidad en el donante

y la mayor tasa de complicaciones postoperatorias de origen biliar en el receptor, particularmente en aquellos centros con experiencia limitada⁽⁵⁾.

1.7.2.3.2 Sistemas de priorización

El objetivo de estos sistemas es trasplantar antes a aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo en lista de espera y demorar a aquellos otros con enfermedad menos agresiva. En los últimos años, se ha implantado el sistema MELD para pacientes con hepatopatía avanzada, y para los pacientes con CHC se ha propuesto otorgar unos puntos MELD que equilibrasen el riesgo de exclusión/muerte en lista de espera entre todas las categorías de pacientes en la lista. El grupo de Andalucía (cuatro centros trasplantadores) fue pionero en nuestro país en incorporar el sistema MELD con el objetivo de priorizar el trasplante⁽³²⁰⁾.

Dado que la proporción de pacientes con hepatopatía avanzada y la intensidad de la misma no es estable ni homogénea entre diferentes áreas, la utilización de un mismo valor de puntos para los pacientes con CHC implica que la probabilidad de exclusión de la lista es difícilmente equiparable entre las distintas zonas geográficas. Esta heterogeneidad se ha constatado en EE. UU. donde hace años que se implantó este sistema⁽³²¹⁾. Por tanto, por el momento no se dispone de una estrategia de priorización óptima.

1.7.2.3.3 Aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera

No existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos locorregionales durante el tiempo de espera aumente la supervivencia. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han sugerido que el tratamiento en lista de espera mediante RF^(322,323) o QETA^(324–326) disminuye la tasa de exclusión, sugiriéndose su utilidad cuando la lista de espera es superior a los 6 meses^(95,293,327). Los beneficios de la terapia puente en pacientes que llevan poco tiempo en la lista de espera son inciertos⁽³²⁸⁾ y, probablemente, si el tiempo de espera supera los 18-24 meses, no existirá beneficio significativo en aplicar tratamiento dado que la probabilidad de progresión supera la probabilidad de éxito⁽³²⁹⁾. Por tanto, en aquellos centros donde el tiempo de espera excede los 6 meses, está indicado considerar la realización de tratamiento locorregional.

1.7.2.4 Downstaging

El tratamiento locorregional del CHC, fundamentalmente mediante QETA o RF, puede conseguir una respuesta de la enfermedad tumoral. De esta forma, algunos

pacientes con una carga tumoral que supera los límites aceptados para el TH pueden disminuir su carga tumoral (downstaging) hasta alcanzarlos. En estos casos, tras un periodo de espera, podría considerarse la posibilidad del TH. Esta recomendación está fundamentada en que la respuesta al tratamiento con disminución del estadio tumoral podría ser un marcador de menos agresividad neoplásica, por lo que permitiría seleccionar a aquellos pacientes con tumores que tendrían una evolución satisfactoria tras el TH⁽³³⁰⁾. En una revisión sistemática de 720 pacientes, Gordon-Weeks et al⁽³³¹⁾, nos informan de unas tasas de downstaging entre el 24-69% y unas tasas de TH del 9,6% al 57%. La SG a uno, tres y cinco años y la SLE nos la informan como similar a los pacientes que cumplían los CM desde el inicio.

No obstante, hoy día no está claro un límite superior de tamaño o de número de nódulos por encima del cual no se deba realizar downstaging, aunque la presencia de enfermedad extrahepática y de invasión vascular mayor a menudo se consideran contraindicaciones para reducir el estadio tumoral⁽²⁹³⁾. En pacientes en los que se ha logrado realizar downstaging, se recomienda un período mínimo de espera de 3 meses antes del TH⁽²¹⁶⁾.

1.7.2.5 Resultados

La mortalidad perioperatoria reportada por las principales instituciones es de 0 a 5%, sin embargo, la morbilidad sigue siendo alta⁽²¹⁶⁾. La SG a 5 años después de TH para CHC dentro de los CM varía del 41% al 78%, oscilando en la mayoría de los estudios entre el 50% y el 70%⁽²¹⁶⁾. La SLE a 5 años para TH están en torno al 60-80% en la mayoría de los estudios publicados⁽²¹⁶⁾.

A lo largo de estos últimos años, varios grupos han intentado determinar qué factores tienen influencia en la SG a largo plazo y en la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados por CHC, con el objeto de establecer qué pacientes se beneficiarían del TH.

1.7.2.5.1 Variables relacionadas con el tumor

Según el modelo propuesto por Duvoux⁽³³²⁾, que incluye el tamaño tumoral, el número de nódulos y la medición de AFP, los niveles altos de AFP se han asociado con un aumento de la recurrencia y con una reducción de la supervivencia después del TH, demostrando superioridad sobre los CM para predecir la recurrencia. Usando este modelo, los pacientes que exceden los CM con una AFP inferior a 100 ng/ml tenían un bajo riesgo de recurrencia y aquéllos con niveles superiores a 1000 ng/ml tenían un mayor

riesgo de recurrencia y menor supervivencia. Incluso para aquéllos dentro de los CM, un nivel de AFP por encima de 1000 ng/ml se asociaba a un aumento de la recurrencia y una reducción de la supervivencia.

Los investigadores del grupo de San Francisco desarrollaron un score pronóstico, el Modelo RETREAT⁽¹⁹⁹⁾, utilizando datos de 721 pacientes con CHC que cumplían los CM, siendo trasplantados entre 2002 y 2012 en tres centros diferentes; el modelo fue validado en una cohorte distinta de 341 pacientes con CHC, dentro de los CM, trasplantados en un cuarto centro diferente, durante el mismo tiempo. Tres variables se asociaron de forma independiente con la recurrencia de la enfermedad (invasión microvascular, nivel de AFP sérico en el momento del trasplante, la suma del diámetro del tumor viable más grande para todos los tumores viables en el explante y el número de tumores viables en el explante), utilizándose para construir un sistema de puntuación que predice el riesgo de recurrencia al año y a los 5 años. El modelo RETREAT puntúa de 0 a ≥ 5 , de forma que una puntuación de 0 conlleva menos de un 3% de riesgo de recidiva y una puntuación ≥ 5 , conlleva un riesgo de más del 75% de recidiva. Aunque este score es prometedor, requiere una validación independiente.

Otro modelo predictor de recidiva de CHC es el score MoRAL, que fue desarrollado inicialmente utilizando los valores séricos de AFP, la relación de neutrófilos/linfocitos y el tamaño del tumor, descubriéndose que podría ser un score pronóstico en pacientes que reciben TH ortotópico^(333,334). Una modificación posterior fue introducida por un grupo diferente, basada en los niveles séricos de DCP y AFP, para predecir la recurrencia tumoral después del TH de donante vivo para pacientes con CHC (dentro o fuera de los CM)⁽²⁰⁰⁾. En ambos grupos, un bajo puntaje MoRAL (≤ 314.8) se asoció con SG y SLE significativamente más largas. Si bien parece que el score MoRAL supera al score RETREAT, también requiere una validación independiente.

Otros factores asociados a mal pronóstico son la pobre diferenciación, las lesiones satélites y la microinvasión⁽³³⁵⁾.

1.7.2.5.2 *Enfermedad hepática subyacente*

Los pacientes con CHC e infección crónica por VHC requieren TH con más frecuencia que aquellos con infección crónica por VHB. Los pacientes con CHC en el contexto del VHB son más propensos a ser candidatos para la RH, dependiendo de la función hepática y de las características individuales del tumor⁽³³⁶⁾. Debido a que los pacientes con VHC tienden a presentarse con tumores más avanzados y enfermedad hepática subyacente más

avanzada y de peor evolución, muestran tasas de recurrencia más altas y supervivencias más cortas tras el TH que aquéllos con CHC y VHB o cirrosis alcohólica⁽³³⁶⁾.

El estudio original de Mazzaferro que estableció los CM se limitó esencialmente a los pacientes con VHC. El hecho de que el VHC sea un predictor independiente de mala supervivencia ha llevado a una reconsideración de la posible "naturaleza restrictiva" de los CM para los pacientes sin VHC. Este problema se abordó en una revisión retrospectiva de 71 pacientes trasplantados para CHC, que se dividieron en aquéllos con y sin VHC, así como en aquéllos que cumplían o no los CM⁽³³⁷⁾. La supervivencia de los pacientes con CHC sin VHC y que excedían los CM no fue estadísticamente diferente a la de aquellos pacientes que estaban dentro de los CM. Este estudio presenta como limitaciones una muestra relativamente pequeña y el ser retrospectivo.

No obstante, es muy probable que el "panorama" cambie en los próximos años en los pacientes con VHC y CHC debido al uso de los nuevos regímenes terapéuticos sin interferón⁽³³⁸⁾. El éxito de estos regímenes afectará el resultado del TH para estos pacientes, ya que evitar o mejorar el manejo de la recurrencia del VHC después del TH aumentará significativamente la supervivencia.

1.7.2.5.3 Grado y tipo de inmunosupresión

Debido a que la inmunosupresión para reducir el riesgo de rechazo del injerto se asocia con un mayor riesgo de recidiva tumoral, se han hecho esfuerzos para reducir las dosis a un mínimo efectivo. El éxito de este enfoque surgió a raíz de una revisión retrospectiva de 70 pacientes consecutivos sometidos a TH por CHC que recibieron inmunosupresión basada en ciclosporina⁽³³⁹⁾. Los niveles séricos de ciclosporina fueron significativamente más altos en aquellos pacientes que presentaron recidiva tumoral en comparación con aquéllos que no la presentaron (278 versus 170 ng/ml, respectivamente). Se vio que los pacientes que superaban un punto de corte, que se estableció en 190 ng/ml, tuvieron un 33% de recidiva (7 de 21) en comparación con ninguno de los 49 pacientes con niveles por debajo de 190 ng/ml.

El sirolimus es un inhibidor de la proteína mammalian target of rapamycin (mTOR), demostrando tanto en estudios in vitro como in vivo que tiene propiedades antiproliferativas contra el CHC, pudiendo estar, al menos en parte, mediado por la interferencia con el factor de crecimiento endotelial vascular^(340–342). Dos metaanálisis concluyen que, en comparación con un régimen sin sirolimus, el uso de un régimen basado en sirolimus disminuye significativamente la recurrencia total del tumor y la

mortalidad relacionada con la recidiva es significativamente menor^(343,344). Aunque estos datos son alentadores, están basados en estudios retrospectivos por lo que se necesitan ensayos controlados y aleatorizados sobre su éxito a largo plazo y sus efectos secundarios antes de que pueda concluirse que el sirolimus es el inmunosupresor más apropiado para pacientes sometidos a TH por CHC. Tal ensayo ha sido publicado recientemente⁽³⁴⁵⁾. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en fase 3 en donde se comparan regímenes de inmunosupresión sin inhibidores de la mTOR frente a otro con sirolimus. En el ensayo, los regímenes con sirolimus no consiguen mejorar la SLE ni la SG ni los eventos adversos; curiosamente, mejoró el pronóstico en aquellos pacientes que presentaban bajo riesgo (cumplían los CM) en lugar de los de alto riesgo. Otro inhibidor de la mTOR es el everolimus, forma semisintética de sirolimus para inmunosupresión tras TH, tiene un mecanismo de acción similar al sirolimus⁽³⁴⁶⁾, si bien no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con CHC. En febrero de 2013, la FDA (Food and Drug Administration) recomienda que everolimus no debe administrarse en los primeros 30 días después del trasplante debido a un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática⁽³⁴⁷⁾.

Por tanto, por el momento se debe hacer todo lo posible para reducir las dosis inmunosupresoras a un mínimo efectivo como única estrategia eficaz para disminuir la recurrencia.

1.7.3 Ablación mediante radiofrecuencia

La ablación es el tratamiento de elección en aquellos pacientes afectados de CHC en estadio inicial en los que la RH no es posible y el TH está contraindicado por enfermedad asociada^(5,94,95). Al mismo tiempo, es una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera del TH^(5,94,95), así como para tratar un CHC recidivado tras una RH^(348,349).

La destrucción de las células tumorales puede realizarse mediante la inyección de sustancias químicas (etanol o ácido acético) o por modificación de la temperatura (RF, microondas, láser o crioterapia). Actualmente, la ablación por RF debe ser el primer tratamiento de elección para la ablación local, si bien la IE puede ser una herramienta útil^(5,94,95).

La ablación por RF es la aplicación local de energía térmica a la lesión a través de ondas alternantes de alta frecuencia, produciendo ionización de los componentes

celulares con fricción y calentamiento de los tejidos por encima de 60°, lo que da lugar a una necrosis del tumor produciendo un anillo de seguridad en el tejido peritumoral, lo que podría eliminar satélites pequeños no detectados⁽³⁵⁰⁾. Aunque no existe un tamaño tumoral absoluto más allá del cual no se deba considerar la RF, los mejores resultados se obtienen en pacientes con un tamaño tumoral inferior a 4 cm⁽³⁵¹⁾.

1.7.3.1 *Vía de abordaje*

La RF puede realizarse por vía percutánea, laparoscópica y abierta (laparotómica) sin que haya ensayos aleatorizados ni consenso sobre el mejor abordaje⁽³⁵¹⁾. Sin embargo, un metaanálisis de estudios no controlados sobre 5224 tumores tratados por RF concluyó que la vía de abordaje era un factor independiente para el control local de la enfermedad, teniendo la vía abierta mejores resultados⁽³⁵²⁾, no obstante, el análisis no tuvo en cuenta los tipos de electrodos y las técnicas utilizadas en los estudios. Otros estudios concluyen que el abordaje percutáneo es preferible para los tumores más pequeños (≤ 3 cm) que son percutáneamente accesibles, con un control tumoral similar y menor morbilidad en comparación con el abordaje abierto⁽³⁵³⁾.

La RF percutánea debe de evitarse cuando la lesión se encuentre en el borde inferior del hígado por temor a una lesión diafragmática⁽³⁵⁴⁾ o por riesgo de perforación de estómago, duodeno o colon transverso si se encuentran muy cerca del tumor. Sin embargo, si se realiza vía laparotómica o laparoscópica, estas lesiones pueden tratarse con éxito⁽³⁵¹⁾.

1.7.3.2 *Ablación por RF vs por IE*

En el momento actual, la ablación por RF constituye la técnica de referencia, mientras que la ablación por IE ha quedado reservada para indicaciones muy especiales por localización o para completar la ablación cuando existe una mínima actividad residual^(5,94,95).

En CHC < 2 cm, la eficacia de la IE no es diferente a la de la RF⁽³⁵⁵⁾, pero en tumores de mayor tamaño, la IE pierde su eficacia debido a la presencia de septos fibrosos intratumorales que impiden la correcta difusión del etanol^(356,357). La RF posee mayor capacidad ablativa, obteniendo mayor tasa de respuestas que la IE en tumores > 3 cm con menor número de sesiones⁽³⁵⁸⁾. Sin embargo, presenta como inconvenientes una mayor frecuencia y gravedad de efectos adversos^(359,360), mayor coste y una menor aplicabilidad ya que no se recomienda su uso en tumores subcapsulares ni adyacentes a la vesícula

biliar, hilio hepático o corazón por riesgo de complicaciones, o en aquellos en íntimo contacto con vasos sanguíneos por un fenómeno de disipación de la energía térmica que dificulta la completa ablación de la lesión^(5,94,95).

En conclusión, la RF ha mostrado una mayor capacidad de ablación, obteniendo una mayor tasa de respuesta completa, una menor probabilidad de recurrencia local⁽³⁶¹⁻³⁶⁴⁾ y una mayor supervivencia respecto a la IE, especialmente en tumores > 2 cm^(355,365,366).

1.7.3.3 *Ablación por RF vs RH*

Un metaanálisis de tres ensayos aleatorizados chinos⁽³⁶⁷⁾ concluyó que no había diferencia estadísticamente significativa para la SG entre ambas técnicas (Hazard ratio [HR] 0,71; IC del 95%: 0,44-1,15). Un análisis posterior de la Cochrane⁽³⁶⁸⁾ concluyó que no había evidencia de un beneficio de SG de la RH sobre la RF, pero que la calidad de la evidencia era baja. A pesar de estos datos, la mayoría de los grupos consideran que la RH es preferible, si es factible, incluso para tumores pequeños.

1.7.3.4 *Resultados*

1.7.3.4.1 *Morbilidad y mortalidad postRF*

Si bien la RF es relativamente bien tolerada, pueden surgir complicaciones graves y potencialmente fatales. Las morbilidad postoperatoria aparece en el 2,2-38%, y la tasa de mortalidad del procedimiento se sitúa entre el 0-3,3%⁽³⁶⁹⁻³⁷⁴⁾.

En la serie publicada por de Baère et al⁽³⁶⁹⁾, con 312 pacientes sometidos a 350 procedimientos (226 vía percutánea y el resto por vía abierta), la mortalidad atribuible a la técnica fue del 1,4% (5 muertes, una por insuficiencia hepática, una perforación del colon y tres por trombosis de la vena porta). La trombosis de la vena porta fue significativamente más común en los pacientes cirróticos (2/5) en comparación con los pacientes no cirróticos (0/54) tras la RF abierta con maniobra de Pringle. Dentro de las complicaciones que no provocaron mortalidad (10,6%), el absceso hepático fue el más frecuente (2,0% del total de sesiones, que a su vez fue más frecuente en pacientes a los que se les realizó anastomosis bilioentérica); otras complicaciones fueron derrame pleural (1,4%), neumotórax (0,8%), hematoma subcapsular (0,5%), hemoperitoneo (0,2%), siembra del tracto de la aguja (0,2%), entre otras.

En la serie publicada recientemente por Takaki et al⁽³⁷²⁾, en la cual someten a 656 pacientes (501 con CHC y el resto con metástasis hepáticas por otros tumores primarios,

con un total de 1755 lesiones hepáticas) a 1500 sesiones de RF guiada por TC con fluoroscopia, obtuvieron una mortalidad relacionada con el procedimiento del 0,1% (por fracaso hepático, uno de ellos tras hemorragia). La tasa de complicaciones mayores fue del 2,8%, de las cuales, la más frecuente fue la hemorragia (1,1%). La ausencia de embolización arterial antes de la RF, el bajo nivel de hemoglobina y un nivel de creatinina sérica elevado, se identificaron como factores de riesgo independientes para la aparición de hemorragia mayor. La tasa de complicaciones menores fue del 17,1%, siendo el neumotórax (7,7%) y la hemorragia de menor cuantía (7%) las complicaciones menores más frecuentes. Un abordaje transtorácico y la localización del tumor subfrénico fueron factores de riesgo significativos para la aparición del neumotórax, y el uso de una aguja de racimo y los tumores múltiples fueron los factores de riesgo significativos para la aparición de una hemorragia de menor cuantía.

Varias de las complicaciones más graves aparecen tras colocar el electrodo demasiado cerca del diafragma o de un órgano intraabdominal, lo que da lugar a la quemadura de ese órgano, provocando perforación de víscera hueca, daño diafragmático o daño pulmonar. Esto se puede evitar a través de la vía abierta o laparoscópica, protegiendo el tracto gastrointestinal y el diafragma.

Se ha notificado un síndrome de postRF autolimitado similar al que ocurre después de una QETA, con fiebre, malestar general, escalofríos, dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas y niveles elevados de transaminasas. Aunque no se ha estudiado tan a fondo, la incidencia parece ser menor tras la RF (36%)⁽³⁷⁵⁾ que tras la QETA (60-80%)⁽³⁷⁶⁾.

1.7.3.4.2 Evaluación de la respuesta tras RF

Por lo general, la eficacia de la RF se evalúa mediante imágenes de TC o RM un mes después del tratamiento. La evaluación postRF es necesaria para evaluar el resultado del tratamiento y descartar la recidiva a lo largo del tiempo. El término "zona de ablación" se refiere al área de necrosis coagulativa creada por la RF, debiendo abarcar el tumor tratado y un margen circunferencial de aproximadamente 5 a 10 mm alrededor del tumor⁽³⁷⁷⁾. En los estudios radiológicos de control, una zona de ablación bien delimitada con una falta de realce de contraste sugiere que no hay tejido tumoral viable, existiendo una respuesta radiológica "completa"⁽³⁷⁷⁾. Con el tiempo, la coagulación inducida por RF forma un tejido fibroso y cicatricial que gradualmente se contrae en un período de 6 a 12 meses, objetivándose una zona bien delimitada que no realza con el contraste. Por el contrario,

el tumor residual (o recidivado) aparece como un nódulo excéntrico, irregular, periférico e hiperintenso. En la RM, la existencia de tumor viable aparece como un nódulo moderadamente hiperintenso en las imágenes potenciadas en T2 en contraste con la señal hipointensa de la zona de necrosis coagulada, con el realce arterial correspondiente en las imágenes potenciadas en T1 y el lavado en las imágenes diferidas⁽³⁷⁸⁾. La EASL define la respuesta a la RF (con TC o RM) de la siguiente manera^(356,379):

- Respuesta completa: ausencia de zonas tumorales realzadas que reflejan la necrosis completa.
- Respuesta parcial: una disminución de $> 50\%$ en áreas realzadas, que refleja necrosis tisular parcial.
- Enfermedad progresiva: un aumento $> 25\%$ en el tamaño de una o varias lesiones medibles o la aparición de una nueva lesión.
- Enfermedad estable: cualquier respuesta tumoral entre respuesta completa y parcial.

Las tasas de respuesta radiológica completa tras RF son del 80-90% para tumores < 3 cm, bajando al 50-70% cuando las lesiones son entre 3 y 5 cm, siendo menores cuando las lesiones son de > 5 cm⁽³⁸⁰⁾. Además del tamaño, la eficacia local también se ve afectada por la proximidad de la lesión a los vasos sanguíneos de mayor tamaño (≥ 3 mm). En un estudio histológico de hígados explantados de 24 pacientes con CHC sometidos a RF antes del TH, las tasas de necrosis completa para tumores con localizaciones perivasculares y no perivasculares fueron del 88% y el 47%, respectivamente⁽³²³⁾. Se especula que el flujo de sangre en estos vasos de mayor diámetro aleja el calor de las lesiones, conociéndose esto como el fenómeno del "disipación del calor".

1.7.3.4.3 Supervivencia global y recidiva tras RF

En la serie publicada por Lencioni et al⁽³⁵⁸⁾, en los que tratan a 187 pacientes afectados de CHC que cumplen los CM, la SG al año, a los tres años y a los cinco años fue del 97%, 71% y 48%, respectivamente; una función hepática Child-Pugh A y la existencia de un único nódulo tumoral fueron los factores independientes relacionados con supervivencias más largas. En su estudio, informan de una tasa de recurrencia para aparición de tumores nuevos del 14%, 49% y 81% al año, tres años y cinco años, respectivamente, y una tasa de recurrencia de progresión de enfermedad del 4%, 10% y 10% al año, tres años y cinco años, respectivamente.

Basándose también en los CM, en 2007 Takahashi et al⁽³⁸¹⁾ publican una serie de 171 sometidos a RF por CHC. En su estudio, obtienen unas tasas de SG al año, tres años y cinco años del 98,8%, 91,1% y 76,8%, respectivamente, y unas tasas de recurrencia al año, dos años y tres años del 9,0%, 14,1% y 17,7%, respectivamente. Una albúmina sérica baja, un alto nivel de la DCP, la existencia de nódulos múltiples (menos de tres) y la recidiva tumoral local fueron asociados de manera significativa a una menor SG.

En la serie publicada por Tateishi et al⁽³⁴⁹⁾, con 664 pacientes afectados de CHC tratado mediante RF, en los que 319 la RF fue el tratamiento principal, obtienen una SG de los pacientes cuyo tratamiento principal fue la RF al año, tres años y cinco años del 94,7%, 77,7% y 54,3%, respectivamente. Obtuvieron que la clasificación de Child-Pugh, el tamaño tumoral (la SG a los tres años para lesiones ≤ 2 cm, 2 - 5 cm y > 5 cm fueron de 91%, 74% y 59%, respectivamente), los niveles séricos de la AFP y los niveles séricos de la DCP fueron los factores estadísticamente significativos relacionados con la SG. Las tasas de recurrencia en esta serie al año, tres años y cuatro años fueron del 20,4%, 59,8% y 65,5%, respectivamente.

En el estudio de Livraghi et al⁽³⁸²⁾, donde incluyen a 218 afectados de CHC ≤ 2 cm a los que someten a RF obtienen una SG a los tres años y cinco años del 76% y 55%, respectivamente. El análisis multivariante obtuvo que el factor independiente que disminuía la SG de manera significativa era la aparición de nuevas lesiones. La SLE a los tres años y cinco años fue del 26% y 20%, respectivamente.

El retratamiento puede ser factible y dar como resultado el control de la enfermedad a largo plazo en pacientes seleccionados con una recidiva intrahepática localizada⁽³⁶⁰⁾. Sin embargo, las recidivas locales son poco comunes en manos de grupos experimentados que tratan tumores pequeños, predominando las recidivas a distancia, especialmente si los pacientes son seguidos durante un largo período de tiempo. Esto se demostró en un análisis de seguimiento en una serie japonesa con 1170 pacientes con CHC sometidos a RF en los que la mayoría cumplían los CM⁽³⁵⁹⁾. Las tasas de SG a los cinco y diez años fueron del 60% y del 27%, respectivamente. Si bien las tasas de progresión local a cinco y diez años fueron sólo del 3% cada una, las tasas de recurrencia a distancia fueron del 75% y del 81%, respectivamente.

1.7.4 Embolización

1.7.4.1 Quimioembolización transarterial

La QETA consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática y supraselectiva de las arterias que nutren el CHC, inyectándose un agente quimioterápico a la vez que se ocluye el flujo arterial mediante una sustancia embolizante⁽³⁸³⁾. Puede utilizarse con lipiodol, agente de contraste oleoso que se cree que promueve la retención de la quimioterapia intratumoral, si bien, probablemente no contribuya a la oclusión arterial^(384,385). No se ha establecido aún el agente quimioterapéutico óptimo (doxorrubicina, cisplatino, mitomicina C,...) ni el mejor método de embolización (es decir, esponja de gelatina [Gelfoam], microesferas o alcohol polivinílico)^(384,386).

La selección de pacientes es fundamental para el éxito y la seguridad de la QETA, estando contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis (Child-Pugh \geq 8), afectación extensa de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o stent biliar y un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min⁽⁵⁾. En estos casos, existe un alto riesgo de descompensación de la hepatopatía y, aunque pueda conseguirse una respuesta tumoral objetiva, el beneficio en supervivencia es marginal⁽³⁸³⁾.

1.7.4.1.1 La QETA como tratamiento primario

La QETA se usa típicamente en pacientes que tienen CHC irresecables o multifocales que no son susceptibles de otros tratamientos locales, sin invasión vascular o diseminación extrahepática, y función hepática preservada (es decir, cirrosis A o B de Child-Pugh). Es el único tratamiento que ha mostrado beneficios, en cuanto a supervivencia, en pacientes con CHC en estadio intermedio (estadio B de la clasificación BCLC)^(387,388). A pesar de la aceptación generalizada de la QETA en pacientes con CHC avanzado y la sugerencia de supervivencia prolongada en múltiples estudios de fase II, tres ensayos aleatorizados publicados no mostraron una ventaja de supervivencia para la QETA en comparación con una variedad de otros tratamientos o manejo conservador en pacientes con enfermedad avanzada irresecable^(389–391). La comparación de estos estudios es difícil debido a las diferencias en las técnicas de embolización, selección de pacientes y la cantidad variable de tratamientos repetidos⁽³⁸⁹⁾.

Aproximadamente del 35 al 40% de los pacientes tienen una respuesta objetiva ($\geq 25\%$ de reducción en el tamaño del tumor)^(387,389,390). Sin embargo, muchos tumores no

disminuyen de tamaño incluso tras un tratamiento exitoso, por lo que la respuesta se evalúa mediante la falta de realce de contraste en la TC o la RM, en el depósito de lipiodol o en la disminución de AFP para determinar la presencia de necrosis tumoral^(392–394). Cuando se utilizan criterios que tienen en cuenta el área de la necrosis intratumoral para estimar la reducción de la carga tumoral, la tasa de respuesta objetivada oscila entre 16 y 60%^(379,395).

1.7.4.1.2 *La QETA en pacientes con trombosis portal*

Hoy día, la existencia de trombosis portal que no afecte al tronco principal, es bien tolerada por el paciente. En el estudio de Georgiades et al⁽³⁹⁶⁾ de 2005, se realizó QETA a 32 pacientes con trombosis portal, sin mortalidad a los 30 días del tratamiento ni casos de insuficiencia hepática aguda. La mediana de supervivencia fue de 9,5 meses. En 2011, Luo et al⁽³⁹⁷⁾ realizaron un estudio prospectivo no aleatorizado de 164 pacientes afectados de CHC con trombosis portal comparando la SG de los pacientes que recibieron QETA (84 pacientes) y de los que recibieron tratamiento conservador, obteniendo unas tasas de SG al año y a los dos años para el grupo de la QETA y el de tratamiento conservador del 30,9%, 9,2% y 3,8%, 0%, respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La oclusión completa de la vena porta se asocia con un peor resultado que la oclusión parcial o segmentaria, y para la elección de la QETA (u otras terapias embólicas como la radioembolización) en estos pacientes se debe tener en cuenta tanto el tamaño tumoral como su localización, de forma que cuanto más distal esté la lesión respecto a la bifurcación arterial, más supraselectiva será su canalización y, por tanto, más segura para el paciente.

1.7.4.1.3 *QETA con microesferas*

Un enfoque más nuevo de la QETA son las microesferas que permiten la liberación lentamente del agente quimioterápico, disminuyendo así la toxicidad sistémica. Los primeros resultados de varios estudios retrospectivos y de pequeños ensayos prospectivos aleatorizados sugieren tasas similares de control tumoral que con la QETA convencional, con tasas más bajas de dolor postoperatorio y toxicidad hepatobiliar grave, aunque el seguimiento es corto en la mayoría de las series. Un metaanálisis llevado a cabo por Gao et al⁽³⁹⁸⁾ de siete estudios que compararon la QETA convencional con las microesferas (cinco ensayos aleatorizados prospectivos y dos informes comparativos retrospectivos, con un total de 693 pacientes) concluyó que la respuesta tumoral con las microesferas no

fue significativamente diferente a la que obtuvo la QETA convencional. En Valencia, Ferrer et al⁽³⁹⁹⁾ publicaron en 2011 un estudio en el que se tratan a 72 pacientes afectados de CHC irresecable, a los que 25 de ellos se les somete a QETA convencional con adriamicina y a 47 a microesferas cargadas de adriamicina. La media de dosis de adriamicina por paciente fue: $50,60 \pm 29,95$ mg en grupo de la QETA convencional y $231,91 \pm 110,2$ mg en grupo las microesferas. Se observó una respuesta completa del tumor del 5,6 % en el grupo de la QETA convencional y del 13,9 % en el grupo de microesferas. Las microesferas fueron mejor toleradas, con menos complicaciones inmediatas ($p = 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la SG entre los dos grupos (grupo de la QETA, media 686,24 y mediana 709 días; grupo de las microesferas, media 765,32 y mediana 672 días). Los autores concluyen que la QETA con microesferas cargadas con adriamicina es segura, mejor tolerada que la QETA convencional y parece producir una mayor necrosis tumoral. La comparación en cuanto a la toxicidad se abordó en el ensayo aleatorizado más grande, el ensayo PRECISION V^(400,401), en el que la QETA convencional con doxorrubicina (50 a 75 mg/m²) se comparó directamente con las microesferas con doxorrubicina (150 mg por procedimiento) en 212 pacientes con Child-Pugh A/B y CHC irresecable. El grupo de las microesferas tuvo menos complicaciones biliares relacionadas con el tratamiento (16% vs 25%). El aumento máximo medio de ALT postQETA con microesferas fue un 50% más bajo que en el grupo de la QETA convencional ($p < 0,001$), y el aumento máximo medio de aspartato transaminasa fue un 41% menor. La incidencia del síndrome postembolización fue similar entre ambos grupos (25% frente a 26% para microesferas y QETA convencional, respectivamente). Por otro lado, aparecieron más eventos adversos gastrointestinales en el grupo de las microesferas (61% vs 45%). Las microesferas de irinotecán están empezando a estudiarse, por lo que sólo se dispone de datos limitados, en particular con respecto a la toxicidad⁽³⁷⁶⁾.

1.7.4.1.4 QETA más Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor de la tirosin cinasa que actúa sobre el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular. Tras el ensayo SHARP⁽¹¹⁹⁾, que mostró un aumento de la SG de manera significativa en aquellos pacientes con CHC avanzado tratados con sorafenib respecto a los que recibieron placebo, el sorafenib es el tratamiento standard para pacientes con CHC avanzado. Dado que el sorafenib regula de manera positiva los factores angiogénicos inducidos por la QETA, en teoría, puede mejorar sus resultados. Los estudios no controlados son prometedores⁽⁴⁰²⁻⁴⁰⁴⁾, sin bien los ensayos que existen

hasta la fecha, dos en fase II^(405,406) y uno en fase III⁽⁴⁰⁷⁾, no han sugerido un beneficio claro.

1.7.4.1.5 QETA más Ablación por RF

La combinación de RF y QETA teóricamente puede superar las limitaciones de cada una cuando se usa por separado. Al menos tres metaanálisis diferentes han concluido que la combinación de QETA más RF se ha asociado con una mayor tasa de SG que la RF o la QETA por separado⁽⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰⁾, si bien ninguno de los análisis consideró la toxicidad de la terapia combinada.

1.7.4.1.6 Resultados

1.7.4.1.6.1 Mortalidad y morbilidad postQETA

Las tasas de mortalidad relacionadas con la QETA están aproximadamente en torno al 2-3%, relacionada en su mayor parte con insuficiencia hepática^(384,411).

Aunque la mayoría de la quimioterapia se retiene en el hígado, existe cierta exposición sistémica y los pacientes corren el riesgo de tener náuseas, vómitos y depresión de la médula ósea. El efecto adverso más común de la QETA (60-80%) es el síndrome postembolización, consistente en dolor abdominal en hipocondrio derecho (de diferente intensidad) acompañado de náuseas, cierto grado de íleo, fatiga, fiebre y elevación transitoria de los valores de las enzimas hepáticas de lisis y la bilirrubina. Los síntomas generalmente son autolimitados y duran entre 3 y 4 días, obteniéndose una recuperación completa dentro de los 7 a 10 primeros días⁽³⁷⁶⁾. Globalmente, el síndrome postembolización parece ser menos común entre los pacientes tratados con microesferas cargadas de diferentes fármacos, en lugar de otros métodos de embolización como el Gelfoam. Se ha sugerido que la necrosis tumoral es la causa principal⁽³⁸⁹⁾, mientras que hoy día se cree que el síndrome de postembolización se debe al daño isquémico en el parénquima hepático normal⁽⁴¹²⁾. Se necesitan estudios prospectivos para responder definitivamente a la pregunta de si el síndrome de postembolización es un efecto secundario que debe evitarse o un índice de la eficacia del procedimiento.

La insuficiencia hepática es provocada por el daño isquémico en el tejido hepático no tumoral y su incidencia depende en gran medida del grado de función hepática previo a la QETA, pudiendo estar en torno al 7,5% (0-49%)^(384,413). Otras complicaciones menos frecuentes (alrededor del 2% todas ellas) son abscesos hepáticos, colecistitis aguda,

lesiones biliares (bilomas subcapsulares, estenosis focal del conducto hepático o biliar común, dilatación difusa de los conductos intrahepático), úlcera gastroduodenal y disfunción renal. Menos frecuente, pero con desenlace fatal, es la embolización de lipiodol a nivel pulmonar y cerebral⁽³⁷⁶⁾. La neumonía intersticial, sin retención de lipiodol en pulmón, ha sido descrita en relación, la mayor parte de las ocasiones, con una segunda QETA, pudiendo estar condicionada por una reacción inmunológica, con una posible contribución de neumonitis por radiación⁽³⁷⁶⁾.

1.7.4.1.6.2 Repetición del procedimiento

En general, menos del 2% de los pacientes logran una respuesta completa con un solo procedimiento de QETA, por lo que esto ha llevado a muchos grupos a repetir el procedimiento a intervalos regulares en un intento de maximizar el beneficio⁽³⁸⁷⁾. No obstante, la decisión de retirarse debe basarse en la evaluación de la respuesta tumoral y la reserva hepática⁽⁴¹⁴⁾, ya que la QETA causa un cierto grado de daño hepático isquémico, que tiene el potencial de conducir a una descompensación hepática.

Por otro lado, la QETA puede causar daño en la arteria hepática, cuya probabilidad es mayor en pacientes con función hepática alterada y si bien la relevancia clínica de esta complicación no está clara, presenta potencial de limitar la capacidad de realizar procedimientos repetidos⁽⁴¹⁵⁾. No obstante, la interrupción de la arteria hepática por QETA repetidas o disección arterial también conduce al desarrollo de colateralización extrahepática, que puede crear un suministro de sangre alternativo al tumor y contribuir al fallo terapéutico⁽⁴¹⁶⁾.

Por tanto, el beneficio de múltiples ciclos repetidos de QETA debe sopesarse contra los efectos adversos del procedimiento, particularmente en aquellos pacientes con cirrosis y reserva hepática deficiente.

1.7.4.1.6.3 Resultados a largo plazo

El beneficio de la QETA en términos de supervivencia se basa en 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados^(387,388) y posteriormente un metaanálisis de datos acumulados⁽³⁹⁵⁾, que demostraron que la QETA es superior respecto al placebo en pacientes con CHC intermedio, obteniendo una mediana de supervivencia con el tratamiento de aproximadamente 20 meses. Un metaanálisis posteriormente publicado por el grupo Cochrane mostraba que la evidencia científica apoyando la eficacia de la

QETA era aún limitada⁽⁴¹⁷⁾. Sin embargo, este metaanálisis tiene problemas metodológicos relevantes, particularmente por la inclusión de un estudio que exploraba la combinación de la QETA con la ablación percutánea en el CHC en estadio inicial y la exclusión del ensayo clínico positivo publicado por Lo et al⁽³⁸⁸⁾ en 2002, que invalidan sus conclusiones^(418,419).

1.7.4.2 Radioembolización

La RE consiste en la inyección intraarterial de un elemento radiactivo, en la gran mayoría de las ocasiones se trata de microesferas marcadas con itrio 90 (Y-90), induciendo una necrosis tumoral extensa con una seguridad aceptable. Hoy día, no hay un consenso generalizado en cuanto a su uso, como se demuestra en la discordancia existente en las diferentes guías clínicas. Según la guía de la AASLD del 2018⁽¹⁶⁸⁾, el uso de la RE tiene una evidencia muy baja en pacientes con CHC estadio T2 o T3 sin invasión vascular no candidatos a RH ni TH. Según la National Comprehensive Cancer Network⁽⁴²⁰⁾, la QETA, la ETA y la RE son terapias aceptables para pacientes con CHC aislado que no son candidatos a terapias curativas. Un grupo de expertos de la AHPBA⁽⁴²¹⁾ consensuaron que la RE con Y-90 podría considerarse para tratar el CHC como downstaging o terapia puente antes del TH o RH, en pacientes con trombosis portal y en pacientes con enfermedad avanzada.

1.7.4.2.1 Radioembolización vs Quimioembolización

Múltiples estudios prospectivos incluyendo a pacientes en diferentes estadios de la enfermedad han mostrado resultados positivos de la RE en términos de respuesta radiológica, de buena tolerancia clínica al tratamiento junto con una supervivencia aparentemente comparable a la que se obtiene en pacientes tratados mediante QETA o con sorafenib⁽⁵⁾. Un escenario clínico en el que se puede priorizar la RE respecto a la QETA es en el paciente con CHC asociado a trombosis portal de una rama o lobar, ya que teóricamente hay menos isquemia arterial debido al menor tamaño de partícula (32 micras frente a 70 a 300 micras con cuentas), lo que sugiere que debería ser más seguro en este contexto⁽³⁷⁶⁾.

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico comparando la RE y la QETA como tratamiento puente previo al TH, demostrando un mayor tiempo de progresión del CHC para pacientes en lista de espera en el grupo de la RE, si bien, no tiene la potencia adecuada para detectar ventaja en cuanto a supervivencia⁽⁴²²⁾.

Las tasas de efectos adversos graves con la RE son más bajas que con la QETA⁽⁴²³⁾. Con el fin de conocer la seguridad de la RE, en los últimos años se ha publicado el estudio SIRTACE⁽⁴²⁴⁾, que compara la seguridad y control de la enfermedad de la QETA vs RE en 28 pacientes afectados de CHC, 15 tratados con QETA y 13 con RE. En dos pacientes de cada brazo se pudo conseguir downstaging por lo que se les proporcionó una terapia curativa (a tres pacientes se les realizó TH y a uno RF). Tanto la QETA como la RE fueron efectivos para el control local de los CHC, con tasas de control de la enfermedad del 73,3% y 76,9%, respectivamente. No obstante, no hubo datos sobre la mortalidad o el tiempo hasta la progresión del tumor, por lo que se considera de baja calidad.

1.7.4.2.2 Resultados

1.7.4.2.2.1 Morbilidad

Se han publicado una serie de complicaciones tras la RE⁽³⁷⁶⁾. Un síndrome leve de postembolización con fatiga, síntomas constitucionales y dolor abdominal (incidencia del 20-70%), si bien suele ser menos severo que tras la QETA. Se han informado también de disfunción hepática debida a la radiactividad en el parénquima hepático circundante, que puede manifestarse como insuficiencia hepática (atribuida a la lesión sinusoidal) o como enfermedad del hígado inducida por radiación (RILD: definida como ictericia y ascitis que aparece de uno a dos meses tras la RE en ausencia de progresión tumoral u oclusión del conducto biliar). La exposición previa del hígado a la radioterapia de haz externo puede conducir a un aumento de la toxicidad hepática tras la RE, por lo que la RE debe restringirse en estos pacientes. La fibrosis hepática y/o la hipertensión portal son complicaciones potenciales que pueden ser más obvios a medida que los pacientes sobreviven más tiempo, si bien la incidencia publicada puede subestimar la frecuencia de esta complicación debido a un seguimiento relativamente corto. Otras complicaciones que pueden verse son la neumonitis por radiación (muy rara, incidencia < 1 por ciento), lesión gástrica o duodenal (< 5%) o la linfopenia (la mayoría de los pacientes tienen una disminución mayor del 25% en el recuento de linfocitos tras la RE).

Los datos en cuanto a la seguridad de la repetición de la RE son limitados, no existiendo información clara sobre el número de tratamientos seguros⁽³⁷⁶⁾.

1.7.4.2.2.2 *Resultados a largo plazo*

Salem et al⁽⁴²⁵⁾ en 2010 publican un estudio de cohortes prospectivo con 291 pacientes con CHC a los que tratan con RE Y-90. La mortalidad a los 30 días fue del 3%. Las tasas de respuesta fueron del 42 %, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (medición bidimensional del tamaño tumoral), y del 57% según la EASL (medición del área de mejora) con 23% de manera completa. La media de seguimiento fue de 31 meses, con un tiempo medio hasta la progresión de 7,9 meses. Para los pacientes con Child A y B sin trombosis portal, el tiempo de progresión fue de 15,5 y 13 meses, respectivamente, bajando de manera sustancial en los casos donde existió trombosis portal, 5,6 y 5,9 meses, respectivamente. La supervivencia fue mayor para los pacientes con Child A respecto con Child B (17,2 meses vs 7,7 meses) y para los que no tenían trombosis portal. Los pacientes con enfermedad Child B y trombosis portal sobrevivieron una media de 2,6 meses. Las principales toxicidades fueron náuseas, dolor abdominal, fatiga e hiperbilirrubinemia transitoria. En cuanto a la seguridad, no hicieron distinción en cuanto a la existencia previa de trombosis portal.

Mazzaferro et al⁽⁴²⁶⁾ publican en 2013 un estudio en fase II en pacientes con CHC en estadio intermedio (17) y avanzado (35) a los que se les trata con RE Y-90. La mediana de seguimiento fue de 36 meses y el tiempo medio hasta la progresión fue de 11 meses, sin existir diferencia en cuanto a la existencia previa de trombosis portal. La SG media fue de 15 meses, con una tendencia no significativa a favor de los pacientes sin trombosis portal (18 vs 13 meses). La tasa de respuesta completa fue del 9,6% y la de progresión a los 2 años del 62%. La respuesta objetiva alcanzó el 40,4%, mientras que la tasa de control de la enfermedad el 78,8%, lo que afectó significativamente a la supervivencia (respondedores vs no respondedores: 18,4% vs 9,1%). La mortalidad a los 30-90 días fue 0%-3.8%. En el análisis multivariado, la respuesta tumoral fue la única variable que afectó a tiempo medio hasta la progresión.

Actualmente, está en marcha un ensayo clínico multicéntrico internacional, Efficacy evaluation of TheraSphere in patients with inoperable liver cancer (STOP-HCC)⁽⁴²⁷⁾, con reclutamiento ya cerrado en el que se está evaluando en pacientes con CHC avanzado de forma prospectiva y aleatorizada el potencial beneficio de la RE más Sorafenib respecto al tratamiento único con Sorafenib, en cuanto a SG como objetivo principal y en cuanto a tiempo de progresión, respuesta tumoral, tiempo hasta progresión sintomática, calidad de vida, tiempo hasta que existe una progresión de la enfermedad intratable y seguridad, como objetivos secundarios.

2. JUSTIFICACIÓN

La Comunidad Autónoma de Extremadura presenta una población que ha oscilado entre 1.089.990 habitantes en el año 2007 a 1.092.997 habitantes en el año 2015⁽⁴²⁸⁾, con una extensión total de 41.634,5 Km² y una densidad de población que ha variado poco entre los años del presente estudio, del 26,18 hab./Km² en al año 2007 y del 26,41 hab./Km² en al año 2015⁽⁴²⁸⁾. Estas características demográficas específicas hacen que las distancias entre ciertos municipios y sus respectivos centros hospitalarios sean importantes, así como con respecto al centro de referencia en patología hepatobiliopancreática y trasplante hepático, el Hospital Universitario de Badajoz (Tabla 9).

Tabla 9. Población por Área de Salud y distancia del hospital de cada zona al Hospital Universitario de Badajoz⁽⁴²⁸⁾

Área Sanitaria	Habitantes	Distancia en Km
Badajoz	271.885	0
Mérida-Almendralejo	167.237	65
Don Benito-Villanueva	136.186	124
Zafra-Llerena	101.068	76
Cáceres	191.067	92
Plasencia	108.270	172
Navalmoral de la Mata	53.159	222
Coria	43.991	159

Extremadura está dividida en 8 Áreas Sanitarias (Badajoz, Mérida, Don Benito-Villanueva, Zafra-Llerena, Cáceres, Plasencia, Navalmoral de la Mata y Coria) (Figura 5) y en todas ellas se utiliza un programa informático común, gracias al cual, las historias clínicas de nuestros pacientes se encuentran digitalizadas, por lo que tenemos acceso a las mismas desde cualquier punto de la región.

Dado que el Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático es el servicio de referencia en esta patología de Extremadura, nos es muy importante constatar que todos los pacientes de nuestra región reciben las mismas oportunidades terapéuticas. Con tal fin nace este trabajo, para tratar de confirmar este hecho con una patología tumoral como es el CHC.



Figura 5. Mapa de las diferentes áreas sanitarias de Extremadura⁽⁴²⁹⁾

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Todos los pacientes de Extremadura afectados de CHC potencialmente curable tienen las mismas oportunidades terapéuticas y, por tanto, similares tasas de morbilidad, mortalidad, recidiva, SG y SLE independientemente del área sanitaria a la que pertenezcan.

3.2 OBJETIVOS

Dado el poco material hallado en la literatura científica, las características demográficas y sanitarias de nuestra región, así como la existencia de una única Unidad Funcional de Hepatología, Cirugía Hepática y Trasplante Hepático en la Región de Extremadura, nos planteamos como objetivos del trabajo:

3.2.1 Objetivo principal

- Analizar si todos los pacientes diagnosticados de CHC en los que se plantea un tratamiento potencialmente curativo reciben igual manejo terapéutico con independencia del Área Sanitaria a la que pertenezca.

3.2.2 Objetivos secundarios

- Analizar si todos los pacientes diagnosticados de CHC en la región, son tratados en el mismo tiempo desde el diagnóstico, independientemente del área sanitaria.
- Analizar los resultados en cuanto a morbilidad, mortalidad, recidiva, SG y SLE de todos los pacientes que han sido sometidos a resección hepática como tratamiento principal debido a CHC, comparando las diferentes Áreas Sanitarias de nuestra Región respecto a la de Badajoz.
- Analizar los resultados en cuanto a morbilidad, mortalidad, recidiva, SG y SLE de todos los pacientes sometidos a trasplante hepático debido a CHC, comparando las diferentes Áreas Sanitarias de nuestra Región respecto a la de Badajoz.
- Analizar los resultados en cuanto a morbilidad, mortalidad, recidiva, SG y SLE de todos los pacientes que han recibido radiofrecuencia como tratamiento principal debido a CHC, comparando las diferentes Áreas Sanitarias de nuestra Región respecto a la de Badajoz.

- Determinar factores asociados a morbilidad y mortalidad inmediata tras el tratamiento.
- Determinar factores pronósticos relacionados con SG, recaída y SLE con cada uno de los tratamientos aplicados.

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4.1 PACIENTES

Entre enero de 2007 y diciembre de 2015, se han tratado en la Unidad Funcional de Hepatología, Cirugía Hepática y Trasplante Hepático del Hospital Universitario de Badajoz un total de 352 CHC en 325 pacientes, de los cuales, 192 CHC fueron sometidos a alguna modalidad de tratamiento curativo, a 83 CHC se les trató mediante QETA y 77 CHC recibieron Sorafenib o tratamiento de soporte. El seguimiento fue realizado hasta el 31 de agosto de 2016.

4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

4.1.1.1 *Criterios de inclusión*

- Pacientes afectos de CHC que han recibido tratamiento curativo mediante RH, TH o RF como tratamiento principal del mismo entre enero de 2007 y diciembre de 2015.
- Pacientes trasplantados por otro motivo que en el estudio histológico del órgano explantado se objetiva un CHC como hallazgo incidental.

4.1.1.2 *Criterios de exclusión*

- Pacientes sometidos a TH con diagnóstico preoperatorio de CHC en cuyo posterior estudio anatomopatológico no se identifica dicho tumor o se halla otro tumor de diferente estirpe celular.
- Pacientes sometidos a RH con diagnóstico previo de CHC y en el posterior estudio anatomopatológico se objetiva un tumor de diferente estirpe celular.
- Pacientes que se intervienen con el objetivo preoperatorio de RH y que, por el grado avanzado de su enfermedad, se considera irresecable.
- Pacientes que, si bien se han diagnosticado o tratado en nuestra Unidad Funcional, han recibido el tratamiento principal del CHC en un Servicio distinto.
- Pacientes con diagnóstico de CHC con potencial tratamiento curativo que fallecen por otro motivo ajeno al CHC antes de recibir tratamiento.
- Pacientes que no desean tratamiento agresivo.
- Pacientes perdidos durante el seguimiento.

4.1.2 Grupos del estudio

4.1.2.1 Grupo de RH

Pacientes en los que se realiza RH como tratamiento principal del CHC. De los 62 pacientes con indicación de RH por CHC, se excluyen a tres pacientes que se intervinieron en otros hospitales, dos pacientes que optaron por no recibir tratamiento, un paciente que falleció por una enfermedad cerebrovascular antes de la cirugía y un paciente en el que se halló un CHC difuso en la cirugía. El grupo de RH está formado por 55 pacientes.

4.1.2.2 Grupo de TH

Pacientes en los que se realiza TH como tratamiento principal. Se han realizado un total de 70 TH por diagnóstico previo de CHC, de los cuales, en dos pacientes no se halló tumor (aún sin tratamiento previo puente) y un paciente se ha perdido durante el seguimiento por traslado a otra comunidad. Así mismo, se halló un CHC incidental en dos pacientes trasplantados por enfermedad hepática crónica. Esto hace que el grupo de TH esté formado por un total de 69 pacientes.

4.1.2.3 Grupo de RF

Pacientes en los que se realiza RF como tratamiento principal que asciende a un total de 68 pacientes y 81 procedimientos.

4.2 DEFINICIONES DE VARIABLES

4.2.1 Variables epidemiológicas y funcionales

- Área de procedencia: variable dicotómica según proceda del área sanitaria de Badajoz (ASB) o del resto de áreas sanitarias (RAS).
- Edad: se considera la edad del paciente en el momento del tratamiento principal, medida en años. A la hora del análisis estadístico dividiremos a los pacientes en dos grupos, cuyo punto de corte dependerá de la edad media de cada grupo a estudio.
- Sexo: variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).
- Cardiopatía: variable dicotómica según padezca o no el paciente alguna enfermedad cardíaca (sí/no).

- Broncopatía: variable dicotómica según padezca o no el paciente alguna enfermedad pulmonar (sí/no).
- Diabetes Mellitus: variable dicotómica según el paciente padezca o no diabetes (sí/no).
- Otras enfermedades: variable dicotómica según padezca o no el paciente alguna otra enfermedad médica no descrita anteriormente (sí/no).
- Etiología: variable que define la patología hepática (o no) que tenga el paciente de base. Se va a diferenciar según el origen enólico, infección por VHB, infección por VHC, infección por VHB y VHC, origen enólico asociada a infección por VHB, origen enólico asociada a infección por VHC y hemocromatosis, así como el CHC que se origina en un hígado sano.
- Sintomatología al diagnóstico: variable cualitativa que nos indica si el paciente presenta clínica en el momento del diagnóstico. Consideramos que presenta sintomatología aquellos pacientes diagnosticados tras descompensación hidrópica, síndrome constitucional o dolor abdominal.
- Motivo del diagnóstico: variable que nos indica la causa por la que el paciente es diagnosticado de CHC. Está dividida entre aquellos pacientes que se diagnostican durante los controles periódicos de su hepatopatía de base, tras una descompensación hidrópica, por síndrome constitucional, por dolor abdominal, por controles por patologías no relacionadas, por elevación de parámetros hepáticos (enzimas de lisis o bilirrubina), otros motivos o causa no conocida.
- Bilirrubina total: variable cualitativa que recoge si el último valor de bilirrubina antes del tratamiento es \leq o $>$ 1,2 mg/dl.
- AFP: variable cualitativa del marcador serológico AFP que se recoge en el momento del diagnóstico tumoral y que la agruparemos en \leq o $>$ a 200 ng/ml.
- Child-Pugh: variable cualitativa sobre el score usado en pacientes cirróticos para evaluar, en el momento del diagnóstico tumoral, el estado funcional del hígado. Diferenciaremos los estadios A, B, C.
- MELD: variable cuantitativa utilizada en pacientes trasplantados, que nos indica la gravedad de la hepatopatía. Este parámetro es utilizado en lista de trasplante hepático para establecer prioridad. Para el análisis comparativo entre los grupos ASB y ARS utilizaremos las opciones 6-14, 15-20 y $>$ 20 y, para el resto del estudio, las opciones 6-14, $>$ 15.

4.2.2 Variables diagnósticas:

- Prueba diagnóstica: variable cualitativa que hace referencia a las pruebas realizadas para llevar a cabo el diagnóstico del CHC (ecografía, TC trifásico y RM hepática, TC trifásica exclusiva, RM hepática exclusiva, arteriografía, PAAF, diagnóstico no concluyente o diagnóstico casual/incidental). Al estudiar el éxito postoperatorio inmediato (EPI), SG, recidiva y SLE, esta variable se convierte en dicotómica según el diagnóstico se haya llevado a cabo con RM y/o TC o ninguna de estas pruebas.
- Tamaño LOE mayor en imagen radiológica: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño del CHC en caso de que sea único y en caso de existir más de un nódulo, el de mayor tamaño, del estudio que sirvió para su diagnóstico. La agruparemos para el estudio del EPI, SG, recidiva y SLE en: ≤ 3 cm, entre 3 y 5 cm y > 5 cm, en \leq o > 3 cm y \leq o > 5 cm; añadiremos \leq o > 2 cm para el grupo RF.
- Suma de LOES en imagen radiológica: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño del CHC en caso de que sea único y en caso de existir más de un nódulo, a la suma del mayor diámetro de todos ellos, en el estudio que sirvió para su diagnóstico. La agruparemos para el estudio del EPI, SG, recidiva y SLE en: ≤ 3 cm, entre 3 y 5 cm y > 5 cm, en \leq o > 3 cm y \leq o > 5 cm; añadiremos \leq o > 2 cm para el grupo RF.
- Focalidad en imagen radiológica: variable cualitativa según el número de LOEs del estudio que sirvió para su diagnóstico (no lesión radiológica -sólo en trasplantados-, una, dos-tres y $> tres$). Al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE, esta variable será dicotómica (CHC solitario/incidental vs multifocal).
- Trombosis portal: variable cualitativa según el paciente presente en el momento del diagnóstico trombosis portal o no en la prueba de imagen.
- Localización de trombosis portal: variable dicotómica según la trombosis afecta al tronco de la porta o a algunas de sus ramas principales.
- Metástasis pulmonar: variable cualitativa que nos indica si el paciente tiene o no metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico.
- Metástasis óseas: variable cualitativa que nos indica si el paciente tiene o no metástasis óseas en el momento del diagnóstico.

4.2.3 Variables previas al tratamiento principal

- Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar: tiempo, en meses, desde la fecha en la que se diagnostica el CHC hasta que tiene lugar la presentación en el comité multidisciplinar. Al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE, esta variable se convierte en dicotómica según este tiempo haya sido inferior o superior al tiempo medio de cada grupo.
- Tiempo hasta realización del tratamiento principal: tiempo, en meses, desde la fecha en la que se presenta en el comité multidisciplinar a la fecha en que se lleva a cabo el tratamiento principal sobre el CHC. En el caso del TH, será el tiempo, en meses, desde la fecha en que se incluye al paciente en lista de espera hasta el TH. Al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE, esta variable se convierte en dicotómica según este tiempo haya sido inferior o superior al tiempo medio de cada grupo.
- Tiempo hasta realización del primer tratamiento: tiempo, en meses, desde la fecha en la que se presenta en el comité multidisciplinar a la fecha en que se lleva a cabo el primer tratamiento (no tiene por qué coincidir con el tratamiento principal). Al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE, esta variable se convierte en dicotómica según este tiempo haya sido inferior o superior al tiempo medio de cada grupo.
- Exceder Criterios de Milán: variable dicotómica según el CHC los cumpla o no previos a la RH o TH.
- Tratamiento combinado: variable dicotómica que denota la aplicación de más de un tratamiento sobre el mismo CHC.
- Intención de downstaging: variable dicotómica, solo usada en pacientes trasplantados, que nos informa de los pacientes sometidos a tratamiento combinado con el objetivo de disminuir la masa tumoral y poder trasplantarse bajo los CM.

4.2.4 Variables operatorias y postoperatorias:

- Transfusión de hematíes: variable dicotómica que nos indica si se ha transfundido o no hematíes al paciente durante el procedimiento terapéutico llevado a cabo.
- N° concentrados de hematíes: variable cuantitativa que denota el número de concentrados transfundidos durante el procedimiento (un concentrado = 300 ml). Se convertirá en variable dicotómica ($\leq 0 > 2$ concentrados en el grupo de RH y $\leq 0 > 4$ concentrados en el grupo del TH) al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE.

- Transfusión de plasma: variable dicotómica que nos indica si se ha transfundido o no plasma al paciente durante el procedimiento.
- N° unidades de plasma fresco (300 ml volumen de la unidad): variable cuantitativa que denota el número de unidades de plasma fresco que se transfunden durante el procedimiento. Se convertirá en variable dicotómica (\leq o > 2 unidades en el grupo del TH) al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE.
- Transfusión de plaquetas: variable dicotómica que nos indica si se ha transfundido o no plaquetas al paciente durante el procedimiento.
- N° pool de plaquetas (300 ml cada pool): variable cuantitativa que denota la cantidad de pool de plaquetas que se transfunden durante el procedimiento.
- N° total de hemoderivados transfundidos: variable cuantitativa, exclusiva del TH, que nos informa de la cantidad total de hemoderivados que se transfunden durante la cirugía. Se convertirá en variable dicotómica (\leq o > 8 hemoderivados) al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE.
- Tipo de resección: para el grupo de RH, variable cualitativa que nos indica el tipo de resección que se ha llevado a cabo. La vamos a dividir en resección mayor (tres o más segmentos contiguos), segmentectomía (cualquier RH anatómica que no implique una hepatectomía mayor) y resección atípica (resección no anatómica).
- Maniobra de Pringle: para el grupo de RH, variable cualitativa que hace referencia a la realización de clampaje del hilio hepático durante la resección para reducir las pérdidas sanguíneas.
- Vía de abordaje: para el grupo de RF, variable cualitativa que hace referencia al abordaje realizado en el procedimiento. Se dividirá en vía abierta, laparoscópica y percutánea. Para el análisis de la SG, recidiva y SLE, se dividirá en quirúrgica (abierta/laparoscópica) y percutánea.
- Morbilidad postoperatoria: variable dicotómica que hace referencia a la existencia o no de algún tipo de complicación durante el postoperatorio inmediato (durante los primeros 30 días tras el tratamiento).
- Insuficiencia hepática: variable dicotómica para los grupos de RH y RF que nos indica la existencia de algún grado de esta complicación en el postoperatorio inmediato.
- Rechazo del injerto: variable dicotómica para el grupo del TH que nos indica la existencia de algún grado rechazo del injerto en el postoperatorio inmediato.

- Complicación quirúrgica: variable cualitativa que nos muestra la existencia de alguna complicación derivada de la técnica quirúrgica o que precisa una intervención, quirúrgica o percutánea, para su resolución:
 - Grupo de RH: complicaciones de la pared abdominal (seroma, infección del sitio quirúrgico incisional superficial/profunda y evisceración), fístula biliar, estenosis biliar, hemoperitoneo y colección intraabdominal (en relación con fugas biliares o hematomas infectados).
 - Grupo de TH: complicaciones de la pared abdominal (infección del sitio quirúrgico incisional superficial/profunda y evisceración), fístula biliar, estenosis biliar, hemoperitoneo, colección intraabdominal (en relación con fugas biliares o hematomas infectados), trombosis portal y trombosis de la arteria hepática.
 - Grupo de RF: complicaciones de la pared abdominal (seroma, infección del sitio quirúrgico incisional superficial/profunda y evisceración), fístula biliar, estenosis biliar, hemoperitoneo, colección intraabdominal (en relación con fugas biliares o hematomas infectados), perforación de víscera hueca y otras.
- Complicación médica: variable cualitativa que nos muestra la existencia de alguna complicación relacionada indirectamente con la intervención quirúrgica y/o que no precisa de medidas intervencionistas para su tratamiento: fiebre sin foco, complicaciones respiratorias, insuficiencia renal aguda, complicaciones respiratorias + insuficiencia renal aguda, sepsis por catéter vascular, alteraciones cardíacas, infección vírica y otras.
- Mortalidad postoperatoria: variable dicotómica que hace referencia a la mortalidad durante el postoperatorio inmediato (dentro de los primeros 30 días tras el tratamiento), incluyendo la mortalidad ocurrida durante el acto quirúrgico.
- Estancia hospitalaria: variable cuantitativa que nos indica los días que está el paciente ingresado desde que se interviene hasta que recibe el alta hospitalaria. Se convertirá en variable dicotómica (\leq o $>$ 8 días en el grupo de RH, \leq o $>$ 25 días en el grupo del TH y \leq o $>$ 2 días en el grupo de RF) al estudiar el EPI, SG, recidiva y SLE.
- Reingreso: variable dicotómica que nos indica si el paciente ha ingresado de manera precoz (antes de la primera revisión en consulta).

4.2.5 Variables patológicas

Variables incluidas para el análisis de los grupos RH y TH, tratándose de variables morfológicas y patológicas del tumor que se obtienen del estudio histológico de la pieza quirúrgica.

- Tamaño LOE mayor: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño del CHC en caso de que sea único y en caso de existir más de un nódulo, el de mayor tamaño. La agruparemos para el estudio del EPI, SG, recidiva y SLE en: ≤ 3 cm, entre 3 y 5 cm y > 5 cm, en $\leq o > 3$ cm y $\leq o > 5$ cm; añadiremos $\leq o > 2$ cm para el grupo RF.
- Suma de LOEs: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño del CHC en caso de que sea único y en caso de existir más de un nódulo, a la suma del mayor diámetro de todos ellos. La agruparemos para el estudio del EPI, SG, recidiva y SLE en: ≤ 3 cm, entre 3 y 5 cm y > 5 cm, en $\leq o > 3$ cm y $\leq o > 5$ cm; añadiremos $\leq o > 2$ cm para el grupo RF.
- Focalidad: variable cualitativa que hace referencia a la existencia de un CHC solitario/necrosis tumoral o multifocal. En pacientes trasplantados, se considera también la variable dicotómica $\leq o > 3$ LOES.
- Satelitosis: presencia alrededor del nódulo principal de agrupaciones de células hepatocitarias malignas constituyendo pequeños nódulos de tamaño inferior a la mitad del nódulo principal.
- Invasión vascular: variable dicotómica que hace referencia a la presencia de células tumorales en las ramas portales o suprahepáticas. A su vez, vamos a diferenciar la existencia de invasión vascular microscópica o microvascular (invasión de ramas secundarias) de la macroscópica o macrovascular (invasión de ramas principales).
- Trombosis portal: variable dicotómica para conocer la existencia de trombo tumoral en alguna rama portal.
- CHC extrahepático: variable dicotómica que hace referencia a la existencia de tejido tumoral fuera del hígado objetivado de manera intraoperatoria.
- Invasión ganglionar: variable dicotómica que recoge la existencia o no de células neoplásicas en las adenopatías aisladas en la pieza quirúrgica
- Downstaging: variable dicotómica que hace referencia a si este tratamiento ha sido efectivo o no.
- Excede Criterios de Milán: variable dicotómica que nos indica aquellos CHC que no cumplen los CM tras el estudio de la pieza anatómica.

- CHC encapsulado: variable dicotómica que hace referencia a la existencia o no de cápsula (envoltura fibrosa que rodea al nódulo tumoral).
- Contacto borde de resección: para el grupo RH, variable dicotómica que hace referencia a la existencia o no de contacto del tejido tumoral con el borde de resección.
- Distancia al borde de resección: para el grupo RH, variable dicotómica que no dice la distancia entre el CHC y el borde de resección (siempre que no esté afecto). Se agrupa en \leq o $> 0,5$ cm.
- Grado de diferenciación: hace referencia al grado de diferenciación histológica del tumor. Diferenciamos:
 - o Variable cualitativa: grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado), grado III (pobrementemente diferenciado) y grado IV (indiferenciado).
 - o Variable dicotómica: grado I-II vs grado III-IV.
- Necrosis tumoral: variable dicotómica que denota la existencia de necrosis en los pacientes que recibieron tratamiento combinado o con intención de downstaging.
- CHC fibrolamelar: variable dicotómica para indicar la existencia de la variante fibrolamelar del CHC.

4.2.6 Variables de seguimiento

- Efectividad: variable dicotómica (sí/no) exclusiva del grupo RF, según se objeive en la primera prueba radiológica tras la RF (TC/RM) una respuesta radiológica completa (sí) frente a cualquier otra respuesta (parcial, no respuesta o empeoramiento) (no).
- Recidiva: variable dicotómica que recoge la presencia o no de recidiva tumoral durante el período de seguimiento. El diagnóstico de recidiva se realiza por la presencia de imagen sospechosa en las pruebas de imagen (ecografía, TC tórax, TC abdominal, RM de abdomen, gammagrafía ósea, etc), no precisando de confirmación histológica mediante biopsia.
- Lugar de recidiva: variable cualitativa que nos indica la localización de la recidiva, diferenciando entre recidiva hepática, extrahepática y mixta (hepática y extrahepática). Igualmente recogemos si el paciente recibió o no tratamiento de esta recidiva y el tipo de tratamiento aplicado: potencialmente curativo o paliativo.
- Tiempo libre de enfermedad: tiempo, en meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal del CHC hasta el momento de la recidiva. En aquellos

pacientes en los que no se produce recidiva, la fecha límite será aquélla en la que se cierra el seguimiento. En los pacientes que fallecen sin recidiva, la fecha límite será el día del éxito.

- Tiempo hasta la recidiva: variable dicotómica que diferencia de la recidiva se produjo \leq o $>$ 1 año desde el tratamiento principal.
- Éxito global: éxito total producido en cada uno de los grupos a estudio.
- Éxito seguimiento: éxito que se produce durante el seguimiento de los grupos, sin tener en cuenta el EPI.
- Tiempo de seguimiento: tiempo, en meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal hasta el último día de seguimiento del estudio (31 de agosto 2016) o hasta el día del éxito si se produce durante el seguimiento.
- Causa del éxito en el seguimiento: causa que lleva al éxito del paciente fuera del período postoperatorio inmediato. Las causas recogidas son:
 - o muerte debida a recidiva del CHC
 - o muerte debida a progresión de la enfermedad por no ser efectivo el tratamiento realizado, para el grupo RF.
 - o empeoramiento de la enfermedad hepática de base o recidiva de la misma en los pacientes trasplantados
 - o desarrollo de nuevos tumores
 - o otras causas médicas intercurrentes no relacionadas ni con el tumor ni con la enfermedad hepática de base
 - o causa de muerte no conocida

4.3 DIAGNÓSTICO DEL CHC

El protocolo diagnóstico del CHC es similar en todas las Áreas Sanitarias de la Comunidad Autónoma de Extremadura:

En los pacientes afectos de enfermedad hepática crónica y que están incluidos en el programa de screening de CHC, el diagnóstico de sospecha se produce ante la aparición de un nódulo en la ecografía. En tal caso, se completa el estudio mediante un TC trifásico y/o RM hepática (Criterios radiológicos de CHC: captación en la fase arterial seguido del “lavado” (“washout”) de contraste en la fase portal), así como el estudio de extensión mediante TC de tórax y gammagrafía ósea.

De la misma manera, ante el hallazgo casual, bien por analítica o bien por una prueba de imagen por otra patología, de un nódulo sospechoso, se procedería a la realización de TC trifásico y/o RM hepática. Si el paciente es diagnosticado de una hepatopatía crónica y la imagen radiológica es típica de CHC, se completaría el estudio de extensión.

No solemos utilizar la arteriografía con lipiodol de manera rutinaria, dejándola para casos dudosos en los que no podemos realizar un diagnóstico más certero con el TC o la RM. Tampoco somos partidarios de la realización de biopsia hepática percutánea salvo en aquellos casos en los que hay duda diagnóstica.

Si el paciente pertenece al Área Sanitaria de Badajoz, una vez se obtenga el diagnóstico de CHC, es presentado en el comité multidisciplinar de Cirugía Hepática, Hepatología y Trasplante Hepático para consensuar la actitud terapéutica a seguir. En caso de que el paciente pertenezca a otra Área Sanitaria diferente a la de Badajoz, el facultativo encargado del diagnóstico se pondrá en contacto con un miembro del comité multidisciplinar para que sea presentado el paciente en el mismo.

4.4 INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes que presentan CHC son presentados en el comité multidisciplinar una vez realizado el estudio de extensión. Allí son analizados de manera individualizada y tratados bajo los parámetros del Sistema BLCL⁽¹⁷⁰⁾.

4.5 TÉCNICA QUIRÚRGICA

4.5.1 Técnica quirúrgica de resección hepática

El paciente se coloca en decúbito supino con un apoyo transversal bajo la punta de las escápulas (Pillet). Solemos realizar como vía de acceso una laparotomía subcostal derecha que en ocasiones ampliamos hacia el lado izquierdo. Tras una buena exposición del campo quirúrgico (colocación de valvas bajo el reborde costal) y protección de piel con paños, procedemos a una exploración minuciosa de la cavidad abdominal para descartar extensión de la enfermedad tanto a peritoneo como a otros órganos y estructuras vasculares. Nuestro grupo emplea de manera sistemática la ecografía intraoperatoria para descartar lesiones que hubieran pasado desapercibidas en el estudio preoperatorio, así como la relación de las mismas con estructuras vasculares que pudieran variar la técnica

quirúrgica prevista. La técnica de resección empleada va a depender fundamentalmente de la experiencia individual del cirujano, por lo que en nuestro servicio hemos empleado la “kellyclasia”, bisturí eléctrico y el bisturí ultrasónico (CUSA). En las resecciones complejas o en tumores de mayor tamaño, solemos emplear la maniobra de Pringle, normalmente con períodos de clampaje de 15 minutos alternando con períodos de desclampaje de aproximadamente 5 minutos. En la mayoría de las ocasiones, dejamos un drenaje en el lecho quirúrgico tipo aspirativo (Figura 6).

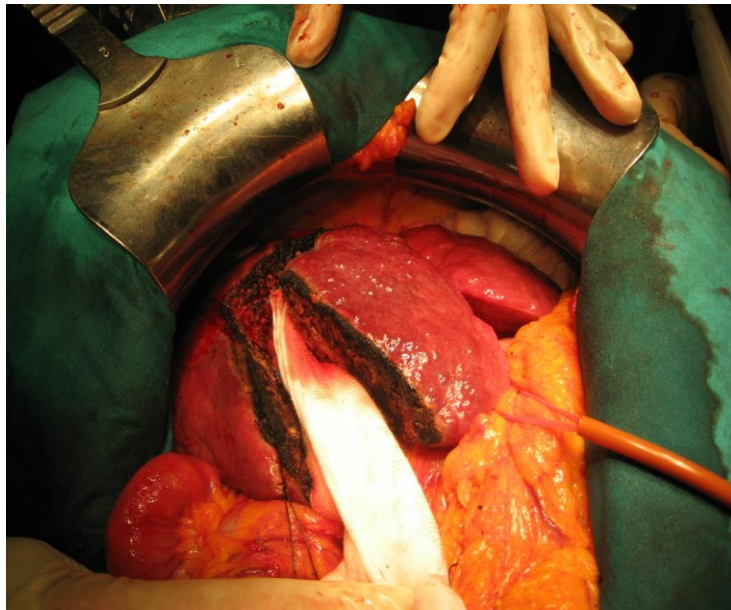


Figura 6. Segmentectomía por CHC

4.5.2 Técnica quirúrgica el trasplante hepático

El paciente es colocado en una posición similar a la de la resección hepática. La incisión empleada en T invertida o en estrella de Mercedes-Benz (subcostal o transversa bilateral con prolongación craneal a nivel de la línea media). Tras una exploración minuciosa de la cavidad abdominal, procedemos a seccionar los ligamentos coronario y falciforme para movilizar el hígado, así como individualizar y seccionar los elementos del hilio hepático lo más próximos posible a la placa hiliar. Realización de un shunt porto-cava temporal durante la fase de hepatectomía con el objetivo de conseguir un drenaje adecuado de la vascularización esplácnica a la circulación general disminuyendo de esta manera la hipertensión portal presente en el receptor y disminuyendo el sangrado por varices formadas en el receptor.

La hepatectomía se lleva a cabo con preservación de la vena cava retrohepática del receptor, realizando ligadura y sección de todas las venas que drenan directamente la sangre del hígado en la vena cava hasta conseguir que el hígado solo quede unido por las tres venas suprahepáticas. Esto consigue que, durante la fase anhepática, exista un retorno venoso adecuado desde el territorio venoso inferior al superior consiguiendo una menor alteración hemodinámica. Excepcionalmente se realiza la conocida como técnica clásica, que supone resección de cava en bloque con el hígado con reemplazo de la cava con cava donante. En casos de CHC, se realiza por proximidad del tumor a la cava de manera que nos aseguremos márgenes adecuados de resección. Finalizada esta etapa, procedemos al implante del injerto mediante la anastomosis cava del injerto con suprahepáticas del receptor unidas entre sí (Piggy-Back), reconstrucción portal, arterial y, finalmente, biliar, utilizándose en la mayoría de los casos una colédoco-coledocostomía con instalación de tubo en “T” (Kehr).



Figura 7. Pieza de explante en paciente con CHC

4.5.3 Técnica quirúrgica de la ablación por radiofrecuencia

4.5.3.1 Técnica abierta

El paciente es colocado en una posición similar a la de la resección hepática. La incisión empleada es una laparotomía subcostal derecha en la mayoría de las ocasiones. Tras una localización más precisa de los nódulos tumorales mediante ecografía intraoperatoria, se procede a la ablación de los mismos mediante la técnica RITA (radiofrecuencia intersticial), con inserción del electrodo en el centro de la lesión y

realizando ablación del trayecto del mismo. Es fundamental la protección de las vísceras circundantes a la zona de ablación para minimizar las complicaciones (Figura 8).

4.5.3.2 *Técnica laparoscópica*

El paciente es colocado en decúbito supino. Tras la creación de neumoperitoneo por aguja de Veress, se procede la colocación de trócar de 10 mm umbilical para la cámara, uno de 5 mm en VD y otro de 12 mm epigástrico que permite el uso de sonda ecográfica laparoscópica. La técnica de RF es similar a la realizada por vía abierta.

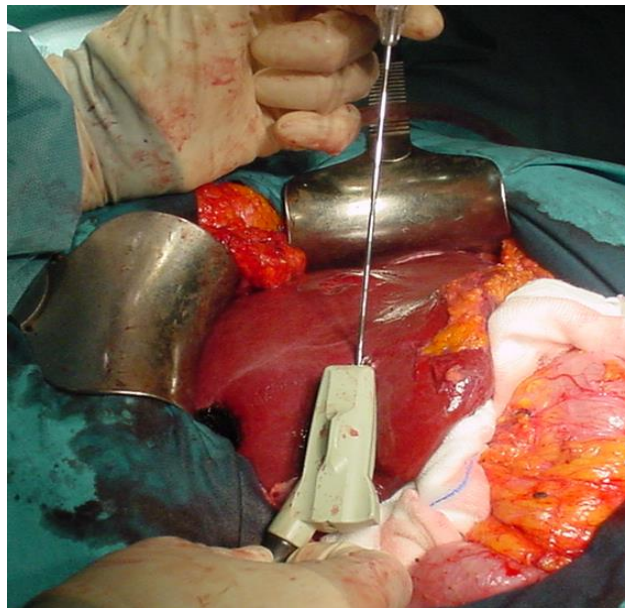


Figura 8. Ablación por RF abierta

4.5.3.3 *Técnica percutánea*

Es realizada en quirófano y bajo pseudoanalgesia. El paciente es colocado en decúbito supino. Se localiza las lesiones a tratar mediante una ecografía convencional y se procede a la ablación de la misma mediante una técnica similar a la explicada anteriormente (Figura 9).



Figura 9. Ablación por RF percutánea

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo con la finalidad de organizar, representar gráficamente y resumir adecuadamente toda la información recogida sobre las diferentes variables consideradas en el estudio.

La información cualitativa y la cuantitativa discreta se ha organizado y resumido en tablas de frecuencias y se ha representado a través de gráficos apropiados (diagrama de sectores y diagrama de barras). La información cuantitativa continua se ha resumido a través de diferentes medidas de centralización y dispersión.

Para la comparación entre las variables cualitativas con el objetivo de valorar la posible relación (asociación) tras la realización de tabla de contingencia se ha realizado el contraste o test de hipótesis de Chi cuadrado de Pearson. Cuando las condiciones necesarias para la correcta aplicación de dicho test no han sido satisfechas, se ha realizado el test exacto de Fisher. Se ha aceptado asociación cuando se ha obtenido una probabilidad de significación (p valor) $\leq 0,05$.

Para las variables cuantitativas continuas con un número de casos menor de 30 ($n < 30$) se ha realizado estudio de la normalidad. Su finalidad ha sido comprobar si es admisible como modelo de probabilidad subyacente el modelo normal de probabilidad. Para ello se ha hecho uso de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se ha

admitido normalidad cuando el p valor ha sido $\geq 0,1$. Se describieron mediante media y desviación estándar.

Para la comparación de las variables cuantitativas en caso de distribución normal, con el objeto de comprobar la posible existencia de diferencias en centralización entre las muestras se ha utilizado la prueba t-Student. Previamente se ha tenido en cuenta la prueba de Levene o de igualdad de las varianzas. En casos de no seguir distribución normal, el test utilizado ha sido U de Mann Whitney. Se ha aceptado diferencia en centralización cuando el p valor ha resultado ser $\leq 0,05$.

Para el análisis multivariante con variable dependiente de carácter cualitativo se ha utilizado el análisis de regresión logística binaria y, para el estudio de supervivencias, la regresión de Cox. En ambos casos, se han utilizado aquellas variables cuya p en el análisis univariante respectivo resultó $\leq 0,05$.

Se ha utilizado el software estadístico IBM SPSS Statistics Base en su versión 22.0 para Windows en la realización de todos los análisis de las variables en el estudio.

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

5.1.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

De los 55 pacientes sometidos a RH por CHC que entran en el estudio, un 30,9% (17 pacientes) corresponden al grupo ASB y un 69,1% (38 pacientes) al grupo RAS (Tabla 10 y Figura 10).

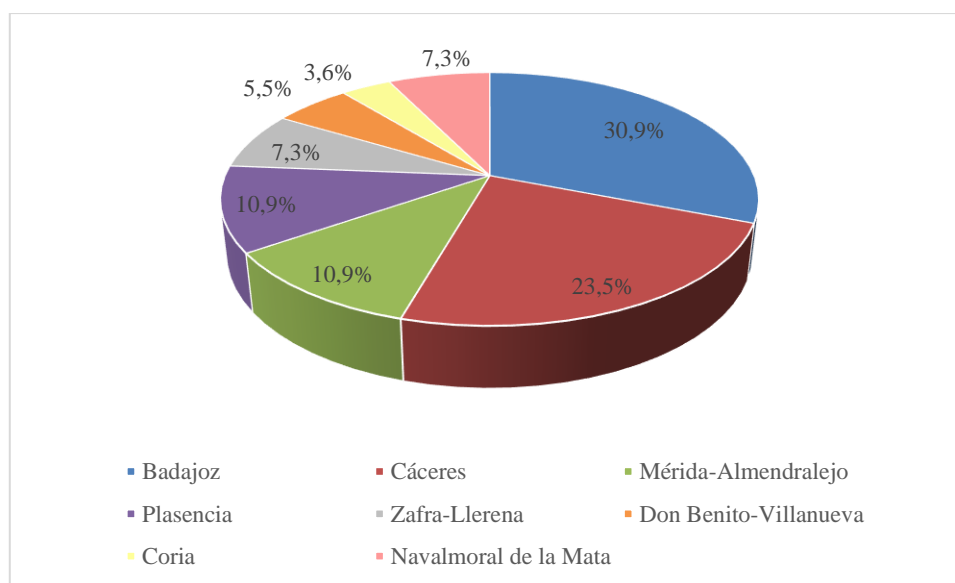


Figura 10. Resecciones hepáticas por Área Sanitaria de Extremadura

La edad media en el ASB es de $66,30 \pm 14,94$ años (rango de 17-88 años) y en el RAS de $65,75 \pm 10,92$ años (rango de 32-80 años), sin diferencias entre ambos. El 82,4% de los pacientes en el ASB son varones por el 81,6% en el RAS ($p = 1,00$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la patología sistémica de base entre ambos grupos (Tabla 10).

El 58,8% de los pacientes del ASB presenta cirrosis, de los que el 35,3% está implicado el VHC y en el 29,4% el alcohol. En el grupo RAS, el 34,2% presenta cirrosis y el VHC es la causa más frecuente con el 23,7%, seguido del alcohol con el 13,2%, sin diferencias estadísticas. En el 41,2% del grupo ASB existe un hígado sin cirrosis (35,3% hígado sano y 5,9% hepatitis por VHB) vs en el 65,8% en el RAS (52,6% hígado sano, 10,5% hepatitis por VHC y 2,6% por hemocromatosis), sin nivel estadístico significativo (Tabla 10).

En el momento del diagnóstico, el 17,6% de pacientes del grupo ASB mostraban alguna sintomatología por el 23,7% en el grupo RAS. Las causas que motivaron el diagnóstico del CHC en el caso de los pacientes del ASB fueron el 17,6% dentro de los controles de screening del CHC, el 5,9% tras estudio por síndrome constitucional, el 29,4% por alteraciones de las transaminasas hepáticas, el 5,9% tras estudio por dolor abdominal y un 41,4% en controles por otras patologías. En el caso del grupo RAS, el 47,4% de los pacientes se diagnosticaron dentro del programa de screening del CHC, el 2,6% tras descompensación de la hepatopatía de base del paciente, el 10,5% tras estudio por un síndrome constitucional, el 2,6% tras alteraciones de las transaminasas hepáticas, el 10,5% por dolor abdominal y el 26,3% en controles por otras patologías ($p = 0,02$, Figura 11) (Tabla 10).

Los niveles de bilirrubina total fueron similares en ambos grupos ($\leq 1,2$ mg/dl en el 76,5% del ASB vs 84,2% del RAS), así como los niveles de AFP (≤ 200 ng/ml en el 64,7% del ASB vs 57,9% del RAS), sin diferencia estadística significativa. Tampoco encontramos diferencias en la función hepática, ya que en el grupo ASB el 94,1% presentó un Child-Pugh A y el 5,9% un Child-Pugh B; en el grupo RAS, el 97,4% presentó un Child-Pugh A y el 2,6% un Child-Pugh B (Tabla 10).

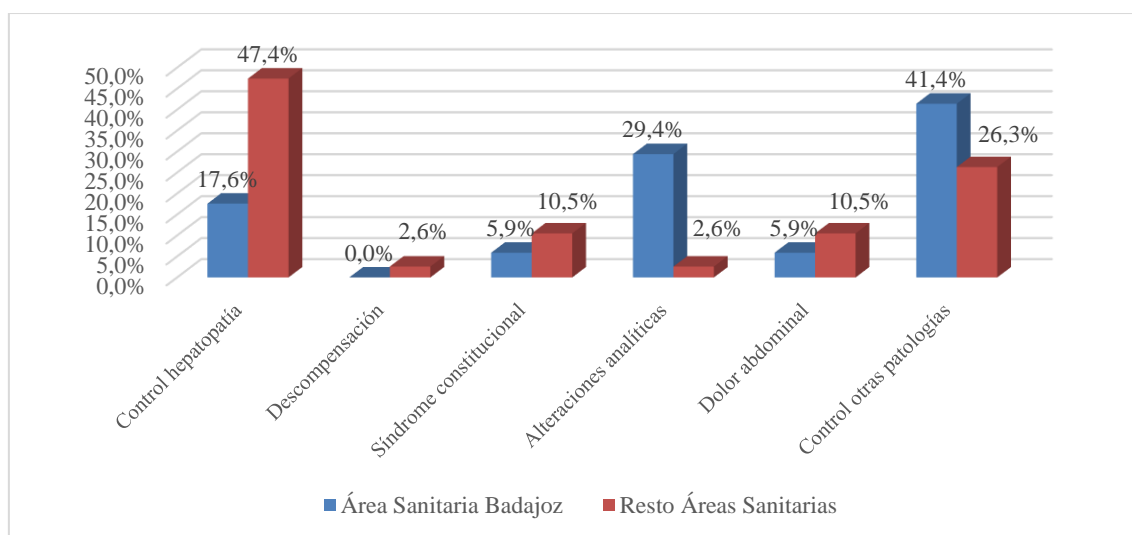


Figura 11. Motivo del diagnóstico de CHC

Tabla 10. Variables epidemiológicas

Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	P
Edad*	65,90 ± 12,16 años	66,30 ± 14,94 años	65,75 ± 10,92 años	0,87
Sexo (hombre/mujer)	45 (81,8%)/10 (18,2%)	14 (82,4%)/3 (17,6%)	31 (81,6%)/7 (18,4%)	1,00
Comorbilidad				
▪ Cardiopatía	15 (27,3%)	5 (29,4%)	10 (26,3%)	1,00
▪ Broncopatía	12 (21,8%)	2 (11,8%)	10 (26,3%)	0,30
▪ Diabetes	20 (36,4%)	9 (52,9%)	11 (28,6%)	0,08
▪ Otras	43 (78,2%)	13 (76,5%)	30 (78,9%)	1,00
Cirrosis	23 (41,8%)	10 (58,8%)	13 (34,2%)	0,08
▪ Etílica	6 (10,9%)	4 (23,5%)	2 (5,3%)	0,16
▪ VHB	0	0	0	
▪ VHC	12 (21,8%)	5 (29,4%)	7 (18,4%)	
▪ VHB + VHC	0	0	0	
▪ Etílica + VHB	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	
▪ Etílica + VHC	2 (3,6%)	0	2 (5,3%)	
▪ Hemocromatosis	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
No cirrosis	32 (58,2%)	7 (41,2%)	25 (65,8%)	0,08
▪ Hígado sano	26 (47,3%)	6 (35,3%)	20 (52,6%)	0,11
▪ VHC	4 (7,3%)	0	4 (10,5%)	
▪ VHB	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	
▪ Hemocromatosis	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
Sintomatología al diagnóstico	12 (21,8%)	3 (17,6%)	9 (23,7%)	0,73
Motivo diagnóstico CHC				0,02
▪ Control hepatopatía	21 (38,2%)	3 (17,6%)	18 (47,4%)	
▪ Descompensación	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
▪ Síndrome constitucional	5 (9,1%)	1 (5,9%)	4 (10,5%)	
▪ Alteraciones analíticas	6 (10,9%)	5 (29,4%)	1 (2,6%)	
▪ Dolor abdominal	5 (9,1%)	1 (5,9%)	4 (10,5%)	
▪ Control otras patologías	17 (30,9%)	7 (41,4%)	10 (26,3%)	
Bilirrubina total				0,84
▪ ≤ 1,2 mg/dl	45 (81,8%)	13 (76,5%)	32 (84,2%)	
▪ > 1,2 mg/dl	7 (12,7%)	3 (17,6%)	4 (10,5%)	
▪ No conocido	3 (5,5%)	1 (5,9%)	2 (5,3%)	
AFP				0,91
▪ ≤ 200 ng/ml	33 (60,0%)	11 (64,7%)	22 (57,9%)	
▪ > 200 ng/ml	6 (10,9%)	2 (11,8%)	4 (10,5%)	
▪ No conocido	16 (29,1%)	4 (23,5%)	12 (31,6%)	
Child-Pugh				0,52
▪ A	53 (96,4%)	16 (94,1%)	37 (97,4%)	
▪ B	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	
▪ C	0	0	0	

*: valor medio ± desviación standard

Significación estadística p < 0,05

5.1.2 Estudio de variables diagnósticas

5.1.2.1 Prueba diagnóstica

Para el diagnóstico de CHC, el 94,1% de los pacientes del grupo ASB que se sometieron a RH precisaron de al menos una ecografía abdominal, el 82,4% de al menos una RM abdominal, el 94,1% de al menos una TC de abdomen, ningún paciente precisó

de una angiografía y un 41,2% fue sometido a una PAAF. En el grupo RAS, a un 94,7% de los pacientes se le realizó al menos una ecografía abdominal, al 76,3% al menos una RM abdominal, a un 97,4% al menos una TC de abdomen, al 2,6% de al menos una angiografía y al 31,6% le fue realizado una PAAF de la lesión. En cuanto a la prueba que determinó la existencia del CHC antes de la RH, en el grupo ASB se precisó en un 23,5% la correlación entre RM y TC, en un 11,8% la TC nos dio el diagnóstico, en un 11,8% fue la RM la más acertada, en un 23,5% se diagnosticó por PAAF y un 29,4% el estudio fue no concluyente. En el grupo RAS, se precisó de la correlación entre RM y TC en el 39,5% de los casos, en un 13,2% fue la TC la que nos dio el diagnóstico, en un 10,5% fue la RM la más exacta, en un 21,1% el diagnóstico se llevó a cabo por una PAAF y en el 15,8% de los casos no hubo un diagnóstico certero antes de la cirugía. No hay diferencias significativas (Figura 12) (Tabla 11).

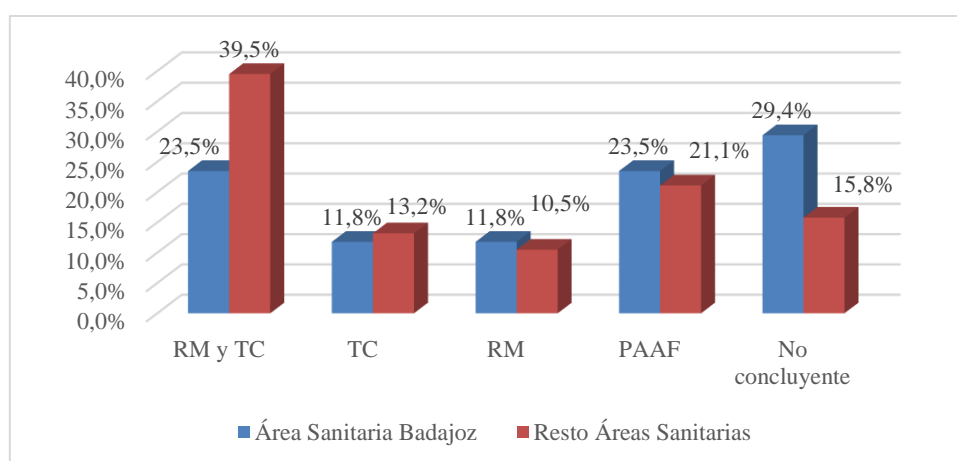


Figura 12. Prueba diagnóstica

Tabla 11. Pruebas diagnósticas				
Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	p
Ecografía	52 (94,5%)	16 (94,1%)	36 (94,7%)	1,00
RM abdominal	43 (78,2%)	14 (82,4%)	29 (76,3%)	1,00
TC abdominal	53 (96,4%)	16 (94,1%)	37 (97,4%)	0,52
Angiografía	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	1,00
PAAF	19 (34,5%)	7 (41,2%)	12 (31,6%)	0,48
Prueba diagnóstica				0,72
▪ RM y TC	19 (34,5%)	4 (23,5%)	15 (39,5%)	
▪ TC	7 (12,7%)	2 (11,8%)	5 (13,2%)	
▪ RM	6 (10,9%)	2 (11,8%)	4 (10,5%)	
▪ Angiografía	0	0	0	
▪ PAAF	12 (21,8%)	4 (23,5%)	8 (21,1%)	
▪ No concluyente	11 (20,0%)	5 (29,4%)	6 (15,8%)	

Significación estadística $p < 0,05$

5.1.2.2 *Tamaño de la lesión de mayor diámetro*

El tamaño medio de la lesión de mayor diámetro es de $6,01 \pm 3,60$ cm en el grupo ASB y de $5,62 \pm 4,42$ cm en el grupo RAS ($p = 0,75$, Tabla 12).

No encontramos pacientes con lesiones ≤ 1 cm en el grupo ASB, el 11,8% presentaron lesiones entre 1-3 cm, el 41,2% entre 3-5 cm y el 47,1% > 5 cm. En el grupo RAS, en el 2,6% se objetivó lesiones ≤ 1 cm, en el 36,8% entre 1-3 cm, en el 26,3% entre 3-5 cm y en el 34,2% el diámetro fue > 5 cm. No hubo diferencias entre ambos grupos (Tabla 12).

5.1.2.3 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

El tamaño medio de la suma de diámetros del total de las lesiones objetivadas por pruebas radiológicas fue de $6,63 \pm 3,74$ cm en el grupo ASB y de $5,72 \pm 4,35$ cm en el grupo RAS ($p = 0,47$, Tabla 12).

Tampoco hallamos diferencias si lo analizamos por intervalos, de forma que en el grupo ASB no hay pacientes con una suma de diámetros ≤ 1 cm, un 11,8% entre 1-3 cm, un 29,4% entre 3-5 cm y un 58,8% > 5 cm. Respecto al grupo RAS, un 2,6% ≤ 1 cm, un 34,2% entre 1-3 cm, un 28,9% entre 3-5 cm y un 34,2% > 5 cm (Tabla 12).

5.1.2.4 *Focalidad tumoral*

El 76,5% en el grupo ASB van a presentar un solo CHC, el 23,5% dos o tres focos y ningún paciente tendrá radiológicamente más de tres focos. Sin embargo, en el grupo RAS es el 94,7% de los pacientes los que van a presentar un solo foco de CHC, el 2,6% dos o tres focos y el 2,6% más de tres focos de CHC ($p = 0,02$, Tabla 12).

5.1.2.5 *Existencia de trombosis portal y enfermedad a distancia*

No hubo diferencias en cuanto a la existencia de trombosis portal (5,9% en el ASB vs 0% en el RAS), ni existencia de enfermedad a distancia (5,9% en el ASB vs 0% en el RAS) (Tabla 12).

Tabla 12. Diagnóstico radiológico preoperatorio				
Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	p
Tamaño LOE mayor*	5,78 ± 4,17 cm	6,01 ± 3,60 cm	5,62 ± 4,42 cm	0,75
▪ ≤ 1 cm	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	0,20
▪ 1-3 cm	16 (29,1%)	2 (11,8%)	14 (36,8%)	
▪ 3-5 cm	17 (30,9%)	7 (41,2%)	10 (26,3%)	
▪ > 5 cm	21 (38,2%)	8 (47,1%)	13 (34,2%)	
Suma tamaño total de LOES*	5,99 ± 4,14 cm	6,63 ± 3,74 cm	5,72 ± 4,35 cm	0,47
▪ ≤ 1 cm	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	0,21
▪ 1-3 cm	15 (27,3%)	2 (11,8%)	13 (34,2%)	
▪ 3-5 cm	16 (29,1%)	5 (29,4%)	11 (28,9%)	
▪ > 5 cm	23 (41,8%)	10 (58,8%)	13 (34,2%)	
Focalidad				0,02
▪ una	49 (89,1%)	13 (76,5%)	36 (94,7%)	
▪ dos	5 (9,1%)	4 (23,5%)	1 (2,6%)	
▪ más de tres	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
Trombosis portal	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	0,30
▪ Tronco	0	0	0	0,30
▪ Rama	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	
Enfermedad a distancia				
▪ Pulmonar	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	0,30
▪ Ósea	0	0	0	-
*: valor medio ± desviación standard		Significación estadística p < 0,05		

5.1.3 Estudio de variables previas a la resección hepática

5.1.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

El tiempo medio de presentación en el comité de tumores es de 18,80 ± 14,79 días en el grupo ASB y de 20,13 ± 25,80 días en el grupo RAS (p = 0,85, Tabla 13).

5.1.3.2 Evolución en lista de espera

El tiempo medio hasta la RH es de 69,13 ± 42,69 días en el grupo ASB y de 77,78 ± 63,35 días en el grupo RAS (p = 0,63). Así mismo, el tiempo hasta que se realiza el primer tratamiento es de 61,86 ± 41,30 días en el grupo ASB y de 61,18 ± 46,71 días en el grupo RAS (p = 0,96) (Tabla 13).

Previo a la RH, un 58,8% de los pacientes en el grupo ASB exceden los CM frente a un 36,8% en el RAS (p = 0,12). El tratamiento combinado sobre el mismo CHC fue realizado en el 11,8% del ASB (en un 5,9% RH + RF y en un 5,9% RH + QETA) y en un 7,9% en el grupo RAS (en un 2,6% RH + RF, en un 2,6% RH + IE y en un 2,6% RH + QETA) (Tabla 13).

Tabla 13. Variables terapéuticas previas a la resección hepática				
Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	P
Tiempo hasta presentar en comité*	19,74 ± 22,99 días	18,80 ± 14,79 días	20,13 ± 25,80 días	0,85
Tiempo medio hasta RH*	75,28 ± 57,85 días	69,13 ± 42,69 días	77,78 ± 63,35 días	0,63
Tiempo hasta 1º tratamiento*	61,38 ± 44,81 días	61,86 ± 41,30 días	61,18 ± 46,71 días	0,96
Excede Criterios de Milán	24 (43,6%)	10 (58,8%)	14 (36,8%)	0,15
Tratamiento combinado	5 (9,1%)	2 (11,8%)	3 (7,9%)	0,63
▪ RH + RF	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	0,52
▪ RH + IE	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	0,52
▪ RH + QETA	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	1,00
*: valor medio ± desviación standard		IE: inyección de etanol		
RH: resección hepática		QETA: quimioembolización transarterial		
RF: radiofrecuencia		Significación estadística p < 0,05		

5.1.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Respecto a la transfusión de hemoderivados, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 14).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo de cirugía, bien segmentectomía, resección mayor o resección atípica que es en el grupo ASB del 47,1%, 29,4% y 23,5%, respectivamente; y en el grupo RAS, del 60,5%, 15,8% y 23,7%, respectivamente. No obstante, la realización de la maniobra de Pringle es del 29,4% en el grupo ASB frente al 5,3% en el grupo RAS (p = 0,02) (Tabla 14).

La morbilidad global fue en el grupo ASB del 52,9% vs 31,6% en el RAS (p = 0,13), la insuficiencia hepática postoperatoria fue del 17,6% en el ASB vs 10,5% en el RAS (p = 0,66). No diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de complicaciones quirúrgicas ni el tipo de complicación, que en el grupo ASB (29,4%, 5 pacientes) se distribuyeron en fístula biliar en 2 pacientes (11,8%), hemoperitoneo en 1 paciente (5,9%) y colección intraabdominal en 2 pacientes (11,8%) y, en el grupo RAS (18,4%, 7 pacientes) se distribuyeron en 3 pacientes con fístula biliar (7,9%), 2 pacientes (5,3%) hemoperitoneo y 2 pacientes (5,3%) problemas de pared abdominal (Figura 13). La complicación médica en el grupo ASB fue del 41,2% vs 21,1% en el RAS (p = 0,18). En el ASB, la complicación respiratoria fue de un 11,8%, la renal más respiratoria de un 5,9% y otras causas médicas de un 17,6%. En el grupo RAS, la respiratoria fue de un 13,2%, la renal más respiratoria de un 2,6% y otras complicaciones médicas de un 5,3%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estancia hospitalaria ni los reingresos. La mortalidad postoperatoria fue mayor en el grupo ASB (17,6% [3 pacientes] vs 0%, p = 0,02, Tabla 14).

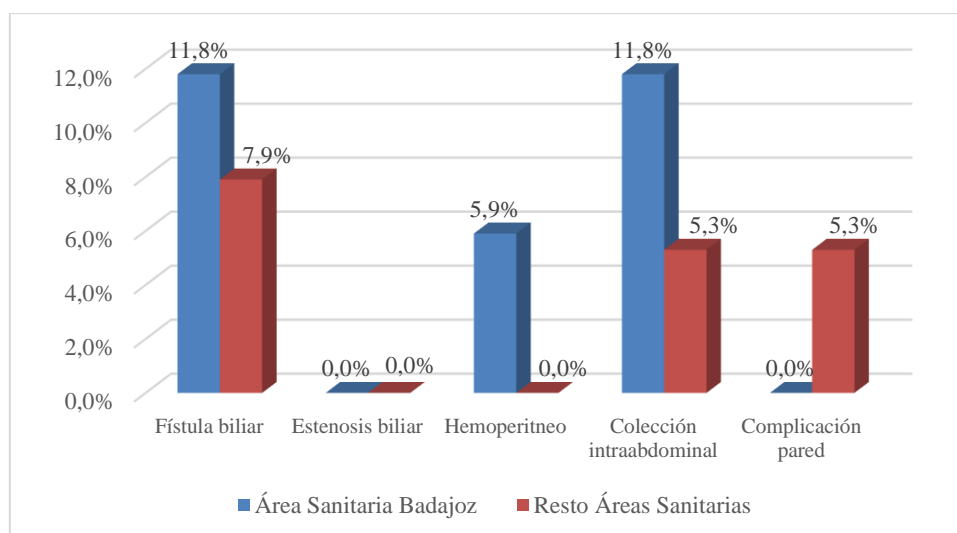


Figura 13. Complicaciones quirúrgicas

Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	p
Transfusión de hematíes	5 (9,1%)	1 (5,9%)	4 (10,5%)	1,00
Nº concentrados hematíes*	0,31 ± 1,15	0,41 ± 1,69	0,26 ± 0,82	0,66
Transfusión de plasma	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	0,52
Nº concentrados de plasma*	0,15 ± 0,84	0,35 ± 1,45	0,05 ± 0,32	0,53
Transfusión de plaquetas	0	0	0	-
Nº pool de plaquetas*	0	0	0	1,00
Tipo de resección				0,48
▪ Segmentectomía	31 (56,4%)	8 (47,1%)	23 (60,5%)	
▪ Resección mayor	11 (20,0%)	5 (29,4%)	6 (15,8%)	
▪ Resección atípica	13 (23,6%)	4 (23,5%)	9 (23,7%)	
Maniobra de Pringle				0,02
▪ Sí	7 (12,7%)	5 (29,4%)	2 (5,3%)	
▪ No	48 (87,3%)	12 (70,6%)	36 (94,7%)	
Morbilidad	21 (38,2%)	9 (52,9%)	12 (31,6%)	0,13
Insuficiencia hepática	7 (12,7%)	3 (17,6%)	4 (10,5%)	0,66
Complicación quirúrgica	12 (21,8%)	5 (29,4%)	7 (18,4%)	0,48
▪ Fístula biliar	5 (9,1%)	2 (11,8%)	3 (7,9%)	
▪ Estenosis biliar	0	0	0	
▪ Hemoperitneo	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	0,42
▪ Colección intraabdominal	4 (7,2%)	2 (11,8%)	2 (5,3%)	
▪ Complicación pared	2 (3,6%)	0	2 (5,3%)	
Complicación médica	15 (27,3%)	7 (41,2%)	8 (21,1%)	0,18
▪ Respiratoria	7 (12,7%)	2 (11,8%)	5 (13,2%)	
▪ Renal	0	0	0	
▪ Respiratoria + renal	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	0,19
▪ Sepsis por catéter	0	0	0	
▪ Cardíaca	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	
▪ Infección vírica	0	0	0	
▪ Otras	5 (9,1%)	3 (17,3%)	2 (5,3%)	
Mortalidad postoperatoria	3 (5,4%)	3 (17,6%)	0	0,02
Estancia hospitalaria	8,44 ± 5,42 días	8,41 ± 5,54 días	8,45 ± 5,44 días	0,98
Reingreso ^a	9 (17,3%)	4 (28,6%)	5 (13,2%)	0,22

*: valor medio ± desviación standard
 Significación estadística p < 0,05
^a: se excluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato

5.1.5 Estudio de variables patológicas

5.1.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

El tamaño medio de la lesión de mayor diámetro fue de $6,94 \pm 4,14$ cm en el grupo ASB y de $5,65 \pm 4,82$ cm en el RAS ($p = 0,34$). En el grupo ASB no existen lesiones necróticas (por tratamiento previo) ni ≤ 1 cm, 23,5% entre 1-3 cm, 11,8% entre 3-5 cm y 64,7% > 5 cm. En el grupo RAS, hay un 2,6% de necrosis tumoral, otro 2,6% con ≤ 1 cm, 39,5% entre 1-3 cm, 21,8% entre 3-5 cm y 34,2% > 5 cm (Figura 14) (Tabla 15).

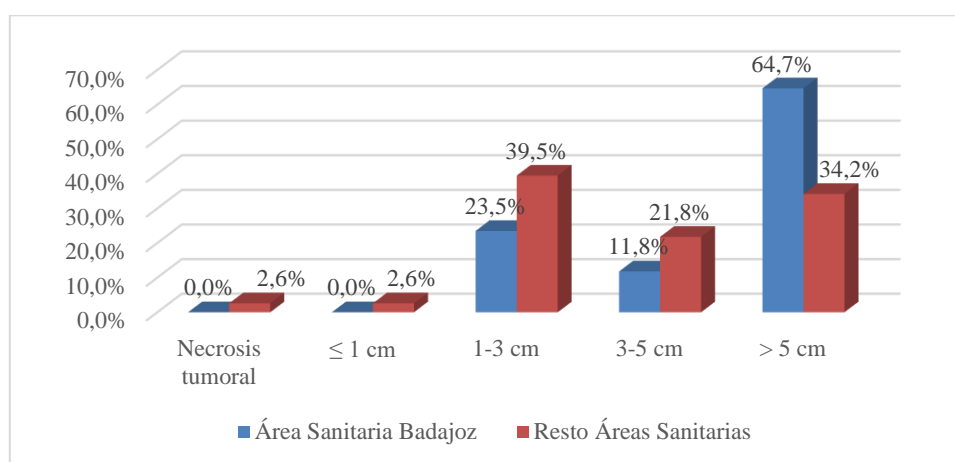


Figura 14. Tamaño lesión de mayor diámetro

5.1.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones

La suma total todas de las lesiones en el estudio anatomopatológico nos indica que la media en el grupo ASB es de $7,35 \pm 4,30$ cm vs $5,70 \pm 4,84$ cm en el RAS ($p = 0,23$). En el grupo ASB, hay un 17,6% entre 1-3 cm, otro 17,6% entre 3-5 cm y un 64,7% > 5 cm. En el grupo RAS, hay un 2,6% con necrosis tumoral, otro 2,6% ≤ 1 cm un 34,2% entre 1-3 cm, un 26,3% entre 3-5 cm y un 34,2% > 5 cm. No hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tabla 15).

5.1.5.3 Focalidad y satelitos

Respecto a la focalidad tumoral, en el grupo ASB un 76,5% presenta una lesión, un 11,8% dos o tres lesiones y un 11,8% más de tres lesiones. En el grupo ASB, como hemos mencionado anteriormente, hay un 2,6% con necrosis tumoral, un 89,5% con una lesión, un 5,3% con dos o tres lesiones y un 2,6% con más de tres lesiones ($p = 0,35$, Figura 15). En cuanto a la existencia de satelitos, si bien fue algo superior en el grupo ASB (17,6% vs 10,5%), no fue estadísticamente significativa esta diferencia ($p = 0,66$) (Tabla 15).

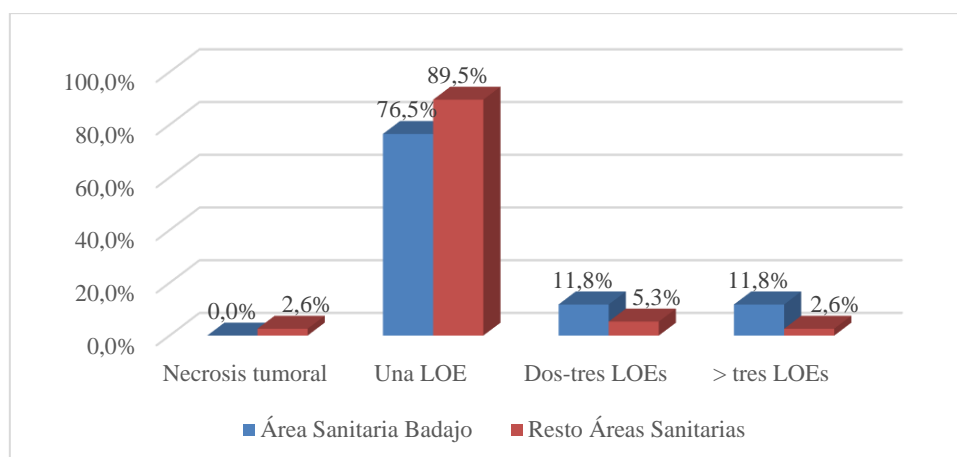


Figura 15. Focalidad tumoral

5.1.5.4 Distancia al borde de resección

La distancia media al borde de resección en la pieza quirúrgica es de $0,59 \pm 0,62$ cm en el grupo ASB y de $0,28 \pm 0,43$ cm en el RAS ($p = 0,18$). Hay un 11,8% en el grupo ASB con el borde afecto y un 5,3% en el RAS, un 41,2% en el ASB con distancia al borde de resección $\leq 0,5$ cm vs 76,3% en el RAS y un 41,2% en el ASB con distancia al borde de resección $> 0,5$ cm vs 15,8% en el RAS ($p = 0,08$, Figura 16) (Tabla 15).

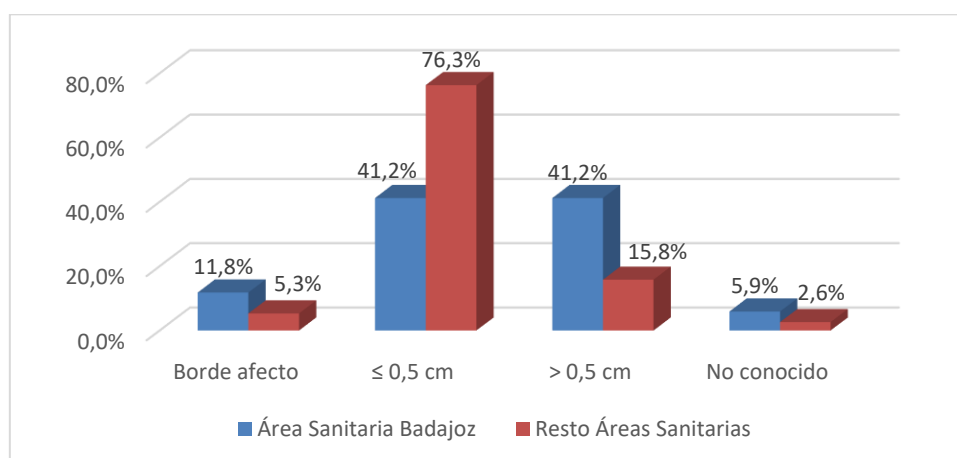


Figura 16. Distancia al borde de resección

5.1.5.5 Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula

La invasión vascular estuvo presente en el 23,5% del ASB, en todos ellos hubo invasión microvascular y en un 11,8% la invasión fue, además, macrovascular. En el grupo RAS, existió invasión vascular en el 18,4%, en todos se objetivó invasión microvascular y en el 2,6% también macrovascular ($p = 0,72$, Figura 17). No hubo trombosis portal en ningún caso. No hallamos diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos en cuanto a la afectación ganglionar, existencia de CHC extrahepático ni CHC con cápsula (Tabla 15).

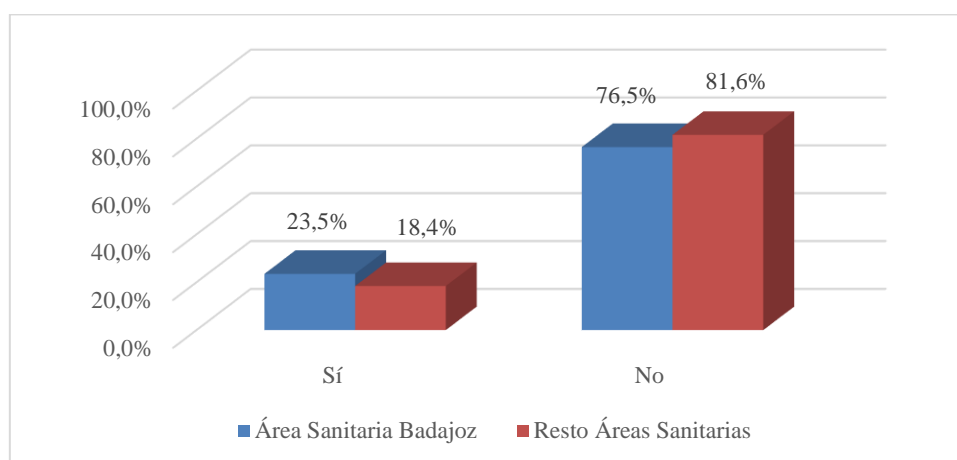


Figura 17. Invasión vascular

5.1.5.6 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

En el 18,8% del grupo ASB se obtuvo un grado I de diferenciación celular, en el 50,0% un grado II, en el 31,2% un grado III y 0% con grado IV; en el grupo RAS, el 18,9% fue grado I, 40,5% grado II, 27,0% grado III y 5,4% grado IV ($p = 1,00$). En cuanto a la variante fibrolamelar, en el grupo ASB fue del 5,9% frente al 2,6% en el grupo RAS ($p = 1,00$) (Tabla 15).

5.1.5.7 Criterios de Milán

Según el informe anatomopatológico, una vez valorados focalidad, invasión celular y diámetros de las LOEs, un 64,7% de los pacientes intervenidos en el grupo ASB excedían los CM frente al 34,2% en el grupo RAS ($p = 0,04$, Tabla 15 y Figura 18).

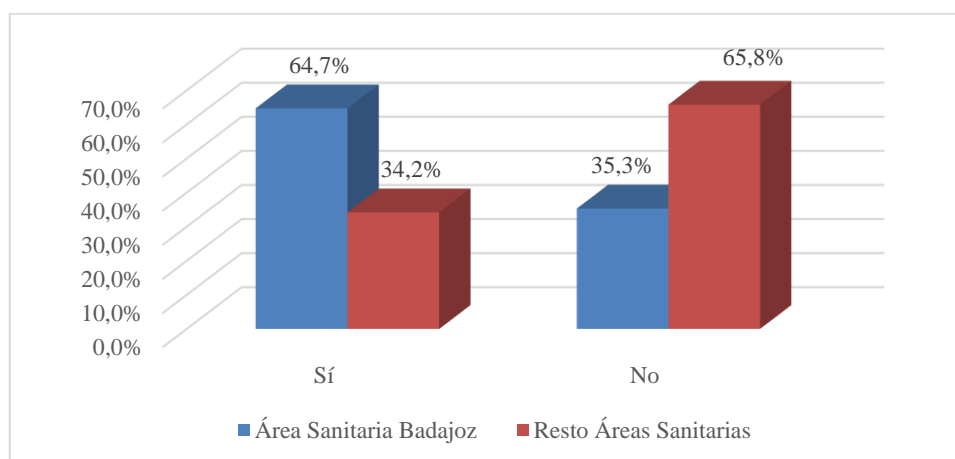


Figura 18. Excede Criterios de Milán

Tabla 15. Variables patológicas

Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	p
Tamaño de LOE mayor*	6,05 ± 4,62 cm	6,94 ± 4,14 cm	5,65 ± 4,82 cm	0,34
▪ Necrosis tumoral	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	0,32
▪ ≤ 1 cm	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
▪ 1-3 cm	19 (34,5%)	4 (23,5%)	15 (39,5%)	
▪ 3-5 cm	10 (18,2%)	2 (11,8%)	8 (21,8%)	
▪ > 5 cm	24 (43,6%)	11 (64,7%)	13 (34,2%)	
Suma tamaño total de LOES*	6,21 ± 4,70 cm	7,35 ± 4,30 cm	5,70 ± 4,84 cm	0,23
▪ Necrosis tumoral	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	0,30
▪ ≤ 1 cm	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
▪ 1-3 cm	16 (32,1%)	3 (17,6%)	13 (34,2%)	
▪ 3-5 cm	13 (23,6%)	3 (17,6%)	10 (26,3%)	
▪ > 5 cm	24 (43,6%)	11 (64,7%)	13 (34,2%)	
Focalidad				0,35
▪ Necrosis tumoral	1 (1,8%)	0	1 (2,6%)	
▪ Una	47 (85,5%)	13 (76,5%)	34 (89,5%)	
▪ Dos – tres	4 (7,3%)	2 (11,8%)	2 (5,3%)	
▪ Más de tres	3 (5,5%)	2 (11,8%)	1 (2,6%)	
Satelitosis				0,66
▪ Sí	7 (12,7%)	3 (17,6%)	4 (10,5%)	
▪ No	48 (87,3%)	14 (82,4%)	34 (89,5%)	
Distancia al borde resección*	0,46 ± 0,56 cm	0,59 ± 0,62 cm	0,28 ± 0,43 cm	0,18
Distancia al borde resección ≤ 0,5 cm				0,08
▪ Sí	36 (65,5%)	7 (41,2%)	29 (76,3%)	
▪ No	13 (23,6%)	7 (41,2%)	6 (15,8%)	
▪ Borde afecto	4 (7,3%)	2 (11,8%)	2 (5,3%)	
▪ No conocido	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	
Invasión Vascular	11 (20,0%)	4 (23,5%)	7 (18,4%)	0,72
▪ Microvascular	11 (20,0%)	4 (23,5%)	7 (18,4%)	0,72
▪ Macrovascular	3 (5,4%)	2 (11,8%)	1 (2,6%)	0,72
Trombosis portal	0	0	0	-
Afectación ganglionar	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	0,30
CHC extrahepático intraoperatorio	1 (1,8%)	1 (5,9%)	0	0,30
Encapsulado^a				1,00
▪ Sí	33 (62,3%)	10 (62,5%)	23 (63,9%)	
▪ No	10 (18,9%)	3 (18,8%)	7 (19,4%)	
▪ No conocido	10 (18,9%)	3 (18,8%)	7 (19,4%)	
▪ No conocido	10 (18,9%)	3 (18,8%)	7 (19,4%)	
Grado de diferenciación^a				1,00
▪ I	10 (18,9%)	3 (18,8%)	7 (18,9%)	
▪ II	23 (43,4%)	8 (50,0%)	15 (40,5%)	
▪ III	15 (28,3%)	5 (31,2%)	10 (27,0%)	
▪ IV	2 (3,8%)	0	2 (5,4%)	
▪ Necrosis tumoral	1 (1,9%)	0	1 (2,7%)	
▪ No conocido	2 (3,8%)	0	2 (5,4%)	
Variante fibrolamelar	2 (3,6%)	1 (5,9%)	1 (2,6%)	1,00
Excede Criterios de Milán	24 (26,6%)	11 (64,7%)	13 (34,2%)	0,04

*: valor medio ± desviación standard

Significación estadística p < 0,05

^a: se excluye a pacientes con CHC fibrolamelar

5.1.6 Estudio de variables de seguimiento

La media de seguimiento de la muestra del grupo ASB fue de $38,74 \pm 36,27$ meses ($31,96 \pm 36,02$ meses si incluimos los éxitos durante el postoperatorio inmediato), y la del RAS de $37,63 \pm 31,06$ meses, sin diferencias significativas (Tabla 16).

El éxito global fue del 52,9% (9 pacientes) en el grupo ASB y durante el seguimiento del 42,9% (6 pacientes), cuya causa en el 83,3% es la recidiva tumoral (5 pacientes) y en el 16,7% (1 paciente) por su hepatopatía de base. En grupo RAS, el éxito global y durante el seguimiento (no hubo éxito durante el postoperatorio inmediato) fue del 44,7% (17 pacientes), la mayoría de los cuales fallecieron por recidiva del CHC (76,5%, 13 pacientes), un 5,9% (1 paciente) fue por su hepatopatía de base y un 17,6% (3 pacientes) por otras causas ($p = 0,65$, Figura 19) (Tabla 16).

El seguimiento libre de enfermedad es de $26,94 \pm 30,23$ meses en el grupo ASB, ($22,24 \pm 29,20$ meses si incluimos a los fallecidos en el postoperatorio inmediato), y de $24,17 \pm 22,85$ meses en el RAS ($p = 0,89$, Tabla 16).

La recidiva en el grupo ASB fue del 57,1% si excluimos los pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato, de la cual el 62,5% (5 pacientes) fue hepática, el 25,0% (2 pacientes) extrahepática y el 12,5% fue tanto hepática como extrahepática. En el grupo RAS, la recidiva fue del 57,9% (22 pacientes), la que se da a nivel hepático es la más frecuente (81,8%, 18 pacientes), seguida de a nivel extrahepático (9,1%, 2 pacientes) y a nivel mixto (9,1%, 2 pacientes) ($p = 0,50$) (Tabla 16).

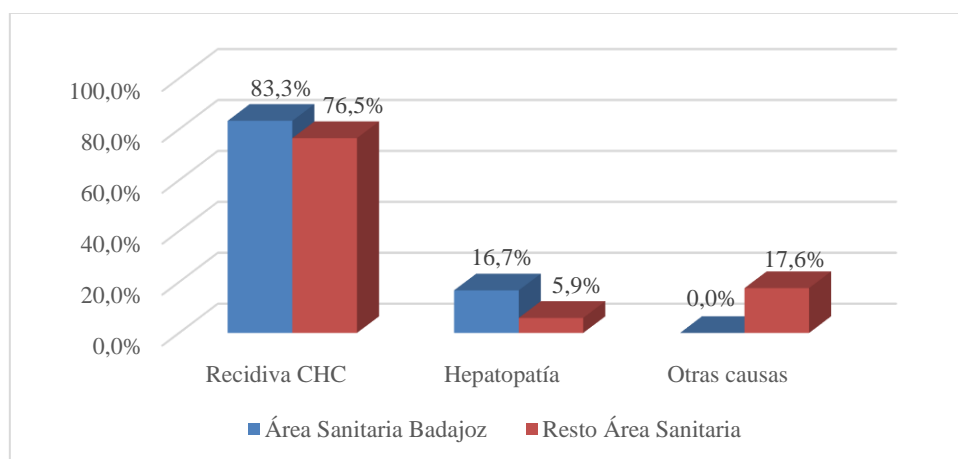


Figura 19. Causas de éxitos durante el seguimiento

Tabla 16. Variables de seguimiento

Variables	Total (55)	Área Sanitaria Badajoz (17)	Resto de Áreas Sanitarias (38)	p
Seguimiento*	37,93 ± 32,18 meses	38,74 ± 36,27 meses	37,63 ± 31,06 meses	0,91
	35,87 ± 32,44 meses ^α	31,96 ± 36,02 meses ^α	37,63 ± 31,06 meses ^α	0,55
Éxito global	26 (47,3%)	9 (52,9%)	17 (44,7%)	0,57
Éxito seguimiento^β	23 (44,2%)	6 (42,9%)	17 (44,7%)	0,90
▪ Recidiva CHC	18 (78,3%)	5 (83,3%)	13 (76,5%)	0,65
▪ Hepatopatía	2 (8,7%)	1 (16,7%)	1 (5,9%)	
▪ Otras causas	3 (13,0%)	0	3 (17,6%)	
Seguimiento libre enfermedad*	26,12 ± 27,55 meses	26,94 ± 30,23 meses	25,82 ± 26,92 meses	0,89
	24,71 ± 27,42 meses ^α	22,24 ± 29,20 meses ^α	25,82 ± 26,92 meses ^α	0,65
Recidiva	30 (54,5%)/(57,7%) ^β	8 (47,1%)/(57,1%) ^β	22 (57,9%)/(57,9%) ^β	0,96
▪ Hepática	23 (76,6%)	5 (62,5%)	18 (81,8%)	0,50
▪ Extrahepática	4 (13,3%)	2 (25,0%)	2 (9,1%)	
▪ Mixta	3 (10,0%)	1 (12,5%)	2 (9,1%)	

*: valor medio ± desviación standard
^α: se incluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
^β: se excluyen los pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
Significación estadística p < 0,05

5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

5.2.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

De los 69 pacientes sometidos a TH por CHC que entran en el estudio, el 37,7% (26 pacientes) pertenecen al grupo ASB y el 62,3% (43 pacientes) al grupo RAS (Figura 20).

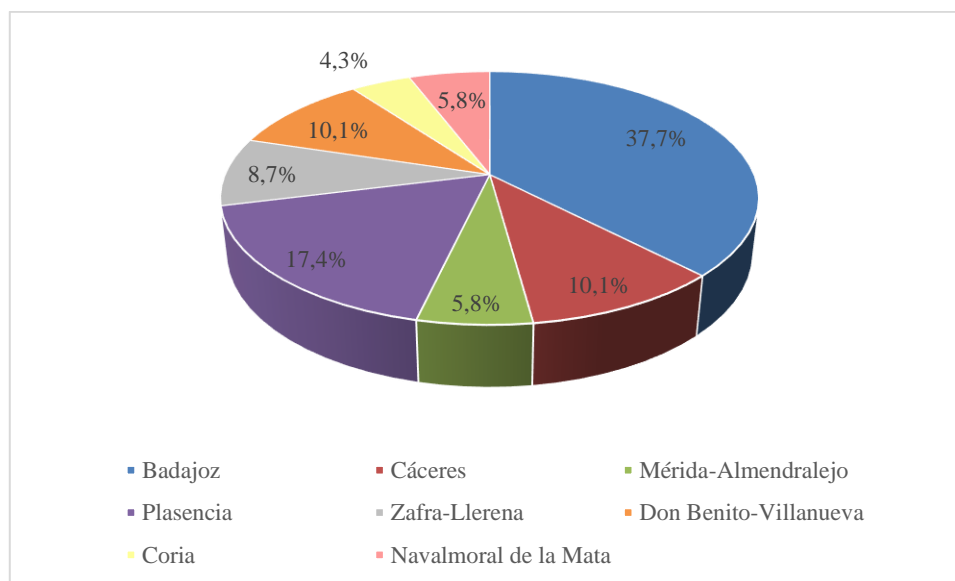


Figura 20. Trasplante hepático por Área Sanitaria de Extremadura

La edad media del grupo ASB es de $59,69 \pm 7,03$ años (rango de 43-70 años) y el 73,1% varones. En cuanto al grupo RAS, la edad media está en $59,18 \pm 8,32$ años (rango 33-69 años), con el 95,3% de varones ($p = 0,02$). No hay diferencias significativas en cuanto a la patología sistémica de base entre ambos grupos (Tabla 17).

La mayoría de los pacientes trasplantados padecían cirrosis (100% en el ASB vs 97,7% en el RAS). No obstante, en cuanto a la causa de la cirrosis obtuvimos que, en el grupo ASB, el alcohol es la causa más frecuente (hasta en el 61,5%) seguida de la infección por VHC (hasta en el 46,2%), mientras que en el grupo RAS, la causa etílica es también la más frecuente (hasta en el 72,0%), la segunda causa en frecuencia es la infección por VHB (hasta en el 30,2%) ($p = 0,04$) (Tabla 17).

La presencia de sintomatología al diagnóstico tumoral fue similar (23,1% en el ASB vs 25,6% en el RAS), aunque sí encontramos diferencias en cuanto al motivo diagnóstico del CHC ($p = 0,02$), donde en el grupo ASB el 69,2% se diagnosticó dentro del programa de screening del hospital de referencia de Extremadura, el 11,5% a partir de una descompensación de la hepatopatía de base, el 7,7% por síndrome constitucional, el 3,8% tras alteraciones de las enzimas hepáticas y el 7,7% la causa fue desconocida; en el grupo RAS, el 72,1% se diagnosticó dentro de los programas de screening de los diferentes hospitales de las distintas áreas sanitarias, el 25,6% tras un episodio de descompensación hidrópica y un 2,3% de manera casual (Tabla 17).

En cuanto al nivel de bilirrubina, en el 65,4% de los pacientes del ASB fue de $\leq 1,2$ mg/dl, mientras que el grupo RAS sólo del 41,9% ($p = 0,05$). No encontramos diferencias entre ambos grupos cuanto al nivel de AFP ($p = 0,32$), Child-Pugh ($p = 0,92$, Figura 21) ni MELD ($p = 0,14$) (Tabla 17).

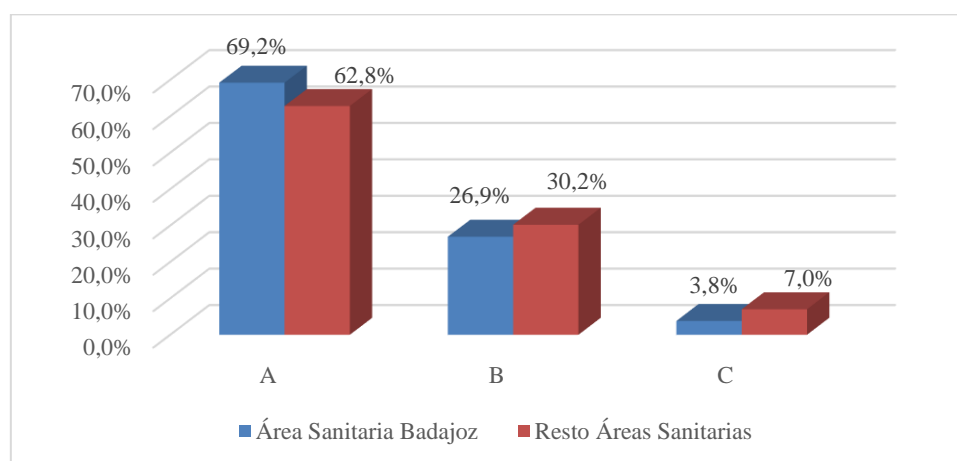


Figura 21. Clasificación de Child-Pugh

Tabla 17. Variables epidemiológicas

Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	p
Edad*	59,34 ± 7,81 años	59,69 ± 7,03 años	59,18 ± 8,32 años	0,81
Sexo (hombre/mujer)	60 (87,0%)/9 (13,0%)	19 (73,1%) / 7 (26,9%)	41(95,3%) / 2 (4,7%)	0,02
Comorbilidad				
▪ Cardiopatía	12 (17,4%)	3 (11,5%)	9 (20,9%)	0,59
▪ Broncopatía	7 (10,1%)	4 (15,4%)	3 (7,0%)	0,52
▪ Diabetes	24 (34,8%)	7 (29,6%)	17 (39,7%)	0,28
▪ Otras	35 (50,7%)	15 (57,7%)	20 (46,5%)	0,36
Cirrosis	68 (98,6%)	26 (100%)	42 (97,7%)	1,00
▪ Etílica	32 (46,4%)	11 (42,3%)	21 (48,8%)	0,04
▪ VHB	9 (13,0%)	1 (3,8%)	8 (18,6%)	
▪ VHC	11 (15,9%)	8 (30,8%)	3 (7,0%)	
▪ VHB + VHC	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ Etílica + VHB	6 (8,7%)	1 (3,8%)	5 (11,6%)	
▪ Etílica + VHC	9 (13,0%)	4 (15,4%)	5 (11,6%)	
▪ Hemocromatosis	0	0	0	
No cirrosis	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	1,00
▪ Hígado sano	0	0	0	1,00
▪ VHC	0	0	0	
▪ VHB	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	
Sintomatología al diagnóstico	17 (24,6%)	6 (23,1%)	11 (25,6%)	0,81
Motivo diagnóstico del CHC				0,02
▪ Control hepatopatía	49 (71,0%)	18 (69,2%)	31 (72,1%)	
▪ Descompensación	14 (20,3%)	3 (11,5%)	11 (25,6%)	
▪ Síndrome constitucional	2 (2,9%)	2 (7,7%)	0	
▪ Alteraciones analíticas	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ Control otras patologías	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	
▪ No conocido	2 (2,9%)	2 (7,7%)	0	
Bilirrubina total				0,05
▪ ≤ 1,2 mg/dl	35 (50,7%)	17 (65,4%)	18 (41,9%)	
▪ > 1,2 mg/dl	34 (49,3%)	9 (34,6%)	25 (58,1%)	
AFP				0,32
▪ ≤ 200 ng/ml	53 (76,8%)	18 (69,2%)	35 (81,4%)	
▪ > 200 ng/ml	4 (5,8%)	1 (3,8%)	3 (7,0%)	
▪ No conocido	12 (17,4%)	7 (26,9%)	5 (11,6%)	
Child-Pugh				0,92
▪ A	45 (65,2%)	18 (69,2%)	27 (62,8%)	
▪ B	20 (29,0%)	7 (26,9%)	13 (30,2%)	
▪ C	4 (5,8%)	1 (3,8%)	3 (7,0%)	
MELD	11,01 ± 4,46	10 ± 3,62	11,63 ± 4,84	0,14
▪ 6 - 14	57 (82,6%)	22 (84,6%)	35 (81,4%)	1,00
▪ 15 - 20	11 (15,9%)	4 (15,4%)	7 (16,3%)	
▪ > 20	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	

*: valor medio ± desviación standard

Significación estadística p < 0,05

5.2.2 Estudio de variables diagnósticas

5.2.2.1 Prueba diagnóstica

Al 100% del grupo ASB se le realizó al menos una ecografía para el diagnóstico del CHC, al 84,6% al menos una RM abdominal, al 65,5% al menos una TC abdominal, al

7,7% una angiografía y ningún paciente una PAAF. En el grupo RAS, al 100% se les realizó al menos una ecografía abdominal, al 86,0% al menos una RM abdominal, a un 90,7% al menos una TC abdominal ($p = 0,01$), al 4,7% una angiografía y un 14,0% precisó una PAAF (Tabla 18). En cuanto a la prueba que determinó el CHC antes del TH, en el grupo ASB se precisó en un 34,6% la correlación RM y TC, en un 23,1% solo se precisó la TC, en un 34,6% solo la RM, en un 3,8% se diagnosticó por la angiografía y en un 3,8% el diagnóstico se obtuvo en la pieza de explante como hallazgo incidental. En el grupo RAS, se precisó de la correlación RM y TC en el 53,5% de los casos, en un 14,0% la TC fue suficiente, en un 20,9% solo la RM, en un 7,0% se diagnosticó por una PAAF, en un 2,3% ninguna prueba radiológica o patológica nos dio el diagnóstico con claridad previo al TH y en un 2,3% el diagnóstico de CHC fue incidental en la pieza de explante ($p = 0,24$) (Tabla 18).

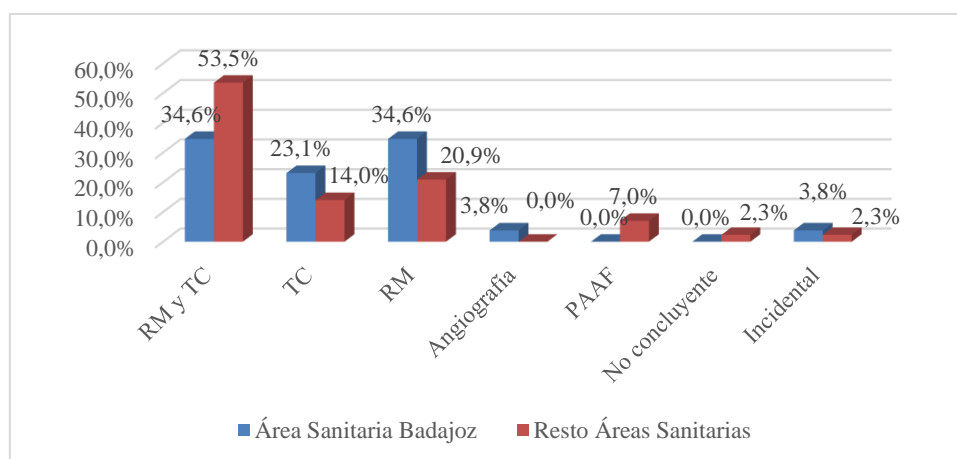


Figura 22. Prueba diagnóstica

Tabla 18. Pruebas diagnósticas				
Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	p
Ecografía	69 (100%)	26 (100%)	43 (100%)	1,00
RM abdominal	59 (85,5%)	22 (84,6%)	37 (86,0%)	1,00
TC abdominal	56 (81,2%)	17 (65,4%)	39 (90,7%)	0,01
Angiografía	4 (5,8%)	2 (7,7%)	2 (4,7%)	0,62
PAAF	6 (8,7%)	0	6 (14,0%)	0,07
Prueba diagnóstica				0,24
▪ RM y TC	32 (46,4%)	9 (34,6%)	23 (53,5%)	
▪ TC	12 (17,4%)	6 (23,1%)	6 (14,0%)	
▪ RM	18 (26,1%)	9 (34,6%)	9 (20,9%)	
▪ Angiografía	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ PAAF	3 (4,3%)	0	3 (7,0%)	
▪ No concluyente	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	
▪ Incidental	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	

Significación estadística $p < 0,05$

5.2.2.2 *Tamaño de la lesión de mayor diámetro*

No existen diferencias entre ambos grupos en cuanto al tamaño medio de la lesión de mayor diámetro ($2,75 \pm 1,24$ cm vs $2,82 \pm 1,46$ cm, Tabla 19).

En el 3,8% de los pacientes del grupo ASB, el diagnóstico de CHC fue incidental, o sea, en la pieza de anatomía patológica al no hallarse lesión en el estudio preoperatorio, ocurriendo esto en el 2,3% en el grupo RAS. En el grupo ASB, el 3,8% la LOE de mayor tamaño presentó un diámetro ≤ 1 cm, el 57,7% entre 1-3 cm, el 34,6% entre 3-5 cm y no hubo pacientes con lesiones > 5 cm en el estudio radiológico. En cuanto al grupo RAS, ningún paciente presentó una lesión de mayor tamaño con diámetro ≤ 1 cm, el 60,5% entre 1-3 cm, el 30,2% entre 3-5 cm y el 7,0% > 5 cm. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 19).

5.2.2.3 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

En cuanto a la suma de diámetros de todas las lesiones objetivadas, la media en el grupo ASB fue de $3,23 \pm 1,80$ cm y la del RAS de $3,50 \pm 1,99$ cm ($p = 0,57$, Tabla 19).

En el grupo ASB, se obtuvieron una suma de diámetros de las LOEs ≤ 1 cm en el 3,8%, entre 1-3 cm en un 46,2%, entre 3-5 cm en un 30,8% y > 5 cm en el 15,4% de los pacientes. En el grupo RAS, no existen pacientes con una suma de diámetros de las diferentes LOEs ≤ 1 cm, un 48,8% entre 1-3 cm, 32,6% entre 3-5 cm y 16,3% > 5 cm; tampoco se obtuvo diferencia estadística (Tabla 19).

5.2.2.4 *Focalidad tumoral*

En el grupo ASB, el 76,9% de la muestra presentó una lesión en el diagnóstico radiológico, el 19,2% dos-tres lesiones y no se objetivó ningún paciente con más de tres lesiones radiológicas. En el grupo RAS, el 65,1% de los pacientes presentaron una lesión, el 30,2% dos-tres lesiones y en el 2,3% se objetivó más de tres lesiones radiológicas. No se halló ninguna diferencia estadística entre ambos grupos (Tabla 19).

5.2.2.5 *Existencia de trombosis portal*

La trombosis portal estuvo presente al diagnóstico del CHC en el 9,3% en el grupo RAS, sin evidenciarse ninguna en el grupo ASB (Tabla 19).

Tabla 19. Diagnóstico radiológico preoperatorio				
Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	P
Tamaño LOE mayor*	2,80 ± 1,37 cm	2,75 ± 1,24 cm	2,82 ± 1,46 cm	0,84
▪ No lesión radiológica	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	0,45
▪ ≤ 1 cm	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ 1-3 cm	41 (59,4%)	15 (57,7%)	26 (60,5%)	
▪ 3-5 cm	22 (31,9%)	9 (34,6%)	13 (30,2%)	
▪ > 5 cm	3 (4,3%)	0	3 (7,0%)	
Suma tamaño total de LOES*	3,40 ± 1,91 cm	3,23 ± 1,80 cm	3,50 ± 1,99 cm	0,57
▪ No lesión radiológica	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	0,80
▪ ≤ 1 cm	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ 1-3 cm	33 (47,8%)	12 (46,2%)	21 (48,8%)	
▪ 3-5 cm	22 (31,9%)	8 (30,8%)	14 (32,6%)	
▪ > 5 cm	11 (15,9%)	4 (15,4%)	7 (16,3%)	
Focalidad				0,67
▪ No lesión radiológica	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	
▪ Una	48 (69,6%)	20 (76,9%)	28 (65,1%)	
▪ Dos-tres	18 (26,1%)	5 (19,2%)	13 (30,2%)	
▪ Más de tres	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	
Trombosis portal	4 (5,8%)	0	4 (9,3%)	0,28
▪ Tronco	3 (4,3%)	0	3 (7,0%)	0,38
▪ Rama	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	

*: valor medio ± desviación standard

Significación estadística $p < 0,05$

5.2.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático

5.2.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

El tiempo medio hasta la presentación en el comité es de $26,65 \pm 7,03$ días en el grupo ASB y de $31,04 \pm 8,32$ días en el grupo RAS ($p = 0,55$, Tabla 20).

5.2.3.2 Evolución en lista de espera

El tiempo medio hasta el TH en el grupo ASB es de $104,00 \pm 93,15$ días vs $97,62 \pm 80,48$ días en el grupo RAS ($p = 0,76$). El tiempo medio hasta la realización del primer tratamiento sobre el CHC es de $58,47 \pm 57,93$ días en el grupo ASB y de $69,34 \pm 68,45$ días en el grupo RAS ($p = 0,52$) (Tabla 20).

Un 15,4% en el grupo ASB exceden los CM por un 25,6% en el grupo RAS ($p = 0,32$). En ambas muestras, se aplica a más del 60% de los pacientes un tratamiento previo al TH que en la inmensa mayoría de las ocasiones se trata de QETA (50,0% en el ASB vs 44,2% en el RAS). Este tratamiento puente se emplea con intención de disminuir la masa tumoral y poder trasplantarse bajo los CM (downstaging) en el 15,4% de los pacientes del grupo ASB y en el 20,9% en el grupo RAS (Tabla 20).

Tabla 20. Variables terapéuticas previas al trasplante hepático				
Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	P
Tiempo hasta presentar en comité*	29,46 ± 28,34 días	26,65 ± 7,03 días	31,04 ± 8,32 días	0,55
Tiempo medio en LEQ*	100,02 ± 84,85 días	104,00 ± 93,15 días	97,62 ± 80,48 días	0,76
Tiempo hasta 1º tratamiento*	65,43 ± 64,61 días	58,47 ± 57,93 días	69,34 ± 68,45 días	0,52
Exceden Criterios Milán	15 (21,7%)	4 (15,4%)	11 (25,6%)	0,32
Tratamiento combinado	44 (63,8%)	17 (65,4%)	27 (62,8%)	1,00
▪ QETA + TH	32 (46,4%)	13 (50,0%)	19 (44,2%)	0,80
▪ IE + TH	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	1,00
▪ RF + TH	6 (8,7%)	2 (7,7%)	4 (9,3%)	1,00
▪ RH + TH	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	1,00
▪ QETA + RF + TH	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	1,00
▪ RF + IE + TH	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	1,00
Intención Downstaging	13 (18,8%)	4 (15,4%)	9 (20,9%)	0,75
*: valor medio ± desviación standard		IE: inyección de etanol		
LEQ: lista de espera quirúrgica		RH: resección hepática		
QETA: quimioembolización transarterial		Significación estadística p < 0,05		
TH: trasplante hepático				

5.2.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

No hay diferencias significativas en cuanto a la transfusión de hemoderivados entre ambos grupos, precisando la transfusión de hematíes el 38,5% en el grupo ASB vs un 41,9% en el RAS, 30,8% transfusión de plasma en el ASB vs 37,2% en el RAS y un 23,2% transfusión de plaquetas en el ASB vs un 23,3% en el RAS (Tabla 21).

La morbilidad total fue del 65,4% en el ASB por un 58,1% en el RAS (p = 0,55). El rechazo del injerto fue más frecuente en el grupo RAS (27,9% vs 19,2%, p = 0,21). La complicación quirúrgica fue del 38,5% en el ASB vs 44,2% en el RAS (p = 0,64), de manera que en el grupo ASB no hubo pacientes con complicación biliar, 7,7% hemoperitoneo, 15,4% colección intraabdominal, 3,8% trombosis portal, 7,7% trombosis arterial y un 3,8% complicaciones de pared abdominal; en el grupo RAS, 7,0% fístula biliar, 2,3% estenosis de la vía biliar principal, 7,0% hemoperitoneo, 20,9% colección intraabdominal, 7,0% complicaciones de pared abdominal, sin que existieran en este grupo complicaciones a nivel vascular (Tabla 21 y Figura 23). En cuanto a las complicaciones médicas, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre sendos grupos (42,3% en el ASB vs 48,8% en el RAS). Las complicaciones respiratorias fueron las más frecuentes en el grupo ASB (un total de 15,4%) mientras que las renales lo fueron en el grupo RAS (un total de 25,6%) (Tabla 21).

La mortalidad postoperatoria fue del 11,5% en el grupo ASB y del 4,8% en el RAS (p = 0,35, Tabla 21). La estancia hospitalaria fue similar en los dos grupos (24,88 ± 24,40

días en el ASB vs $26,16 \pm 25,57$ días en el RAS) al igual que la tasa de reingreso (13,0% en el ASB vs 9,8% en el RAS) (Tabla 21).

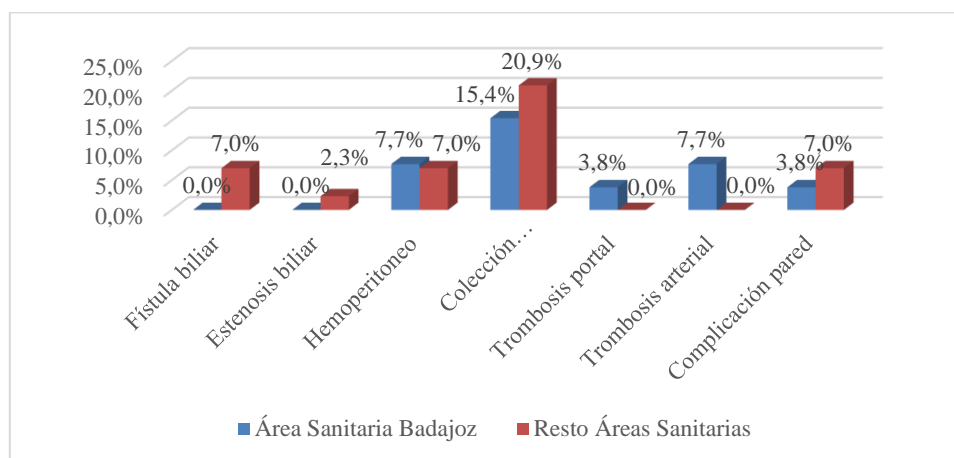


Figura 23. Complicaciones quirúrgicas

Tabla 21. Variables operatorias y postoperatorias				
Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	p
Transfusión de hematíes	28 (40,6%)	10 (38,5%)	18 (41,9%)	0,78
Nº concentrados hematíes*	$2,94 \pm 8,10$	$3,58 \pm 11,80$	$2,56 \pm 4,80$	0,61
Transfusión de plasma	24 (34,8%)	8 (30,8%)	16 (37,2%)	0,58
Nº concentrados de plasma*	$3,39 \pm 9,47$	$4,50 \pm 13,59$	$2,72 \pm 4,80$	0,45
Transfusión de plaquetas	16 (23,2%)	6 (23,1%)	10 (23,3%)	0,98
Nº pool de plaquetas*	$1,39 \pm 7,49$	$2,54 \pm 11,73$	$0,70 \pm 2,77$	0,32
Nº total hemoderivados*	$7,72 \pm 24,49$	$10,62 \pm 36,82$	$5,98 \pm 12,49$	0,45
Morbilidad	42 (60,9%)	17 (65,4%)	25 (58,1%)	0,55
Rechazo	17 (24,6%)	5 (19,2%)	12 (27,9%)	0,21
▪ Leve	14 (20,3%)	3 (11,5%)	11 (25,6%)	
▪ Grave	3 (4,3%)	2 (7,7%)	1 (2,3%)	
Complicación quirúrgica	29 (42,0%)	10 (38,5%)	19 (44,2%)	0,64
▪ Fístula biliar	3 (4,3%)	0	3 (7,0%)	
▪ Estenosis biliar	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	
▪ Hemoperitoneo	5 (7,2%)	2 (7,7%)	3 (7,0%)	0,40
▪ Colección intraabdominal	13 (18,8%)	4 (15,4%)	9 (20,9%)	
▪ Trombosis portal	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ Trombosis arterial	2 (2,9%)	2 (7,7%)	0	
▪ Complicación pared	4 (5,8%)	1 (3,8%)	3 (7,0%)	
Complicación médica	32 (46,4%)	11 (42,3%)	21 (48,8%)	0,62
▪ Respiratoria	6 (8,7%)	2 (7,7%)	4 (9,3%)	
▪ Renal	8 (11,6%)	1 (3,8%)	7 (16,3%)	
▪ Respiratoria + renal	6 (8,7%)	2 (7,7%)	4 (9,3%)	
▪ Sepsis por catéter	3 (4,3%)	2 (7,7%)	1 (2,3%)	0,59
▪ Cardíaca	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	
▪ Infección vírica	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	
▪ Otras	7 (10,1%)	3 (11,5%)	4 (9,3%)	
Mortalidad postoperatoria	5 (7,2%)	3 (11,5%)	2 (4,8%)	0,35
Estancia hospitalaria*	$25,69 \pm 24,97$	$24,88 \pm 24,40$ días	$26,16 \pm 25,57$ días	0,84
Reingreso ^a	7 (10,9%)	3 (13,0%)	4 (9,8%)	0,69

*: valor medio \pm desviación standard

Significación estadística $p < 0,05$

^a: se excluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato

5.2.5 Estudio de variables patológicas

5.2.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

El tamaño medio de la LOE mayor fue de $1,57 \pm 1,65$ cm en el ASB y de $1,96 \pm 1,69$ cm en el RAS ($p = 0,36$). En el ASB se obtuvo un 26,9% de pacientes con necrosis tumoral tras tratamientos previos, en el 19,2% se objetivó una LOE ≤ 1 cm, en el 38,5% entre 1-3 cm, en el 11,5% entre 3-5 cm y en el 3,8% > 5 cm. En cuanto al RAS, en el 18,6% se encontró necrosis tumoral, en el 7,0% una LOE ≤ 1 cm, en el 55,8% entre 1-3 cm, en el 14,0% entre 3-5 cm y en un 4,7% > 5 cm ($p = 0,42$, Figura 24) (Tabla 22).

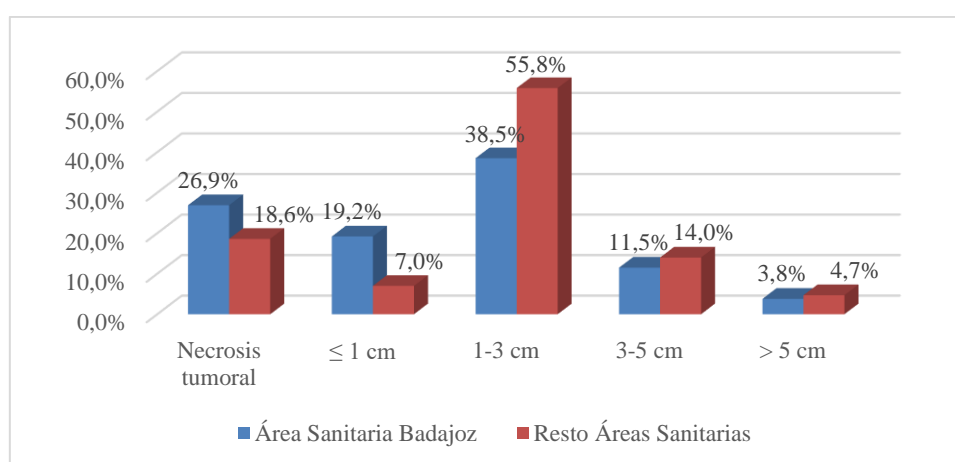


Figura 24. Tamaño lesión de mayor diámetro

5.2.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones

En el grupo ASB, la media de la suma de diámetro de las lesiones fue de $2,07 \pm 2,18$ cm vs a $2,69 \pm 2,42$ cm en el grupo RAS ($p = 0,28$). En el grupo ASB, se obtuvieron una suma de diámetros ≤ 1 cm en el 11,5%, entre 1-3 cm en el 34,6%, entre 3-5 cm en el 11,5% y > 5 cm en el 15,4%. En el grupo RAS, nos encontramos con un 7,0% con una suma ≤ 1 cm, un 37,2% entre 1-3 cm, 25,6% entre 3-5 cm y 11,6% > 5 cm ($p = 0,60$, Tabla 22).

5.2.5.3 CHC incidental, focalidad y satelitosis

La aparición de un CHC incidental es del 3,8% en el ASB vs 2,3 % en el RAS ($p = 1,00$). En el 42,3% del grupo ASB se halló una LOE, en el 19,2% dos-tres y en el 11,5% más de tres. En el grupo RAS, en el 44,2% el CHC fue único, en el 27,9% dos-tres y en el 9,3% más de tres (Figura 25). La satelitosis estuvo presente en el 15,4% del ASB vs el 7,0% del RAS, sin ser las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 22).

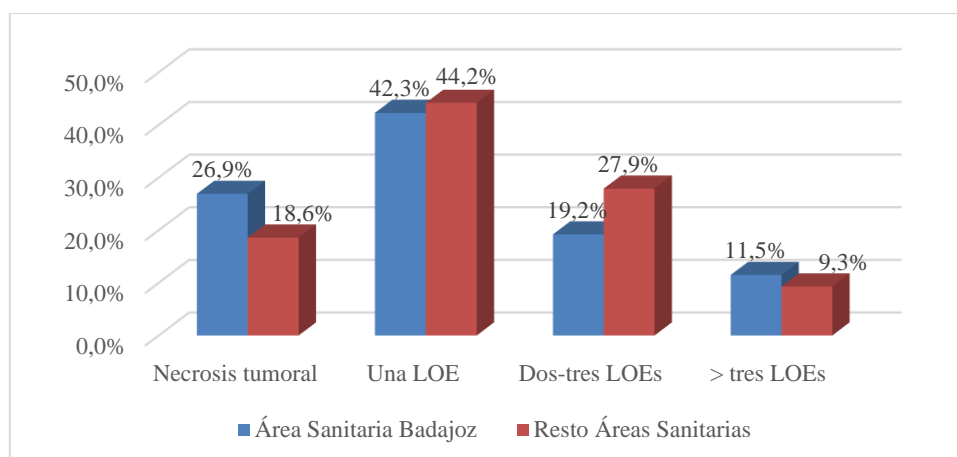


Figura 25. Focalidad tumoral

5.2.5.4 *Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula*

No hubo pacientes con invasión vascular en el grupo ASB frente a un 14,0% en el grupo RAS ($p = 0,07$), en todos ellos se objetivó invasión microvascular ($p = 0,07$) y en un 4,7% además invasión macrovascular ($p = 0,52$). No hubo casos en el ASB de invasión portal vs 7,0% en el RAS ($p = 0,28$). No hubo afectación ganglionar en ninguno de los grupos. El CHC encapsulado se halló en el 38,5% en el ASB, en el 19,5% no se objetivó cápsula y en el 42,3% se desconoce; en el RAS, la cápsula se encontró en el 54,8%, no existió en el 28,6% y en el 16,7% se desconoce ($p = 0,06$) (Tabla 22).

5.2.5.5 *Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar*

En el 19,2% de los pacientes del grupo ASB, el CHC presentó un grado I de diferenciación celular, en el 23,1% un grado II, en el 26,9% un grado III, en ninguno se obtuvo un grado IV y en el 26,9% se evidenció necrosis tumoral; en el grupo RAS se objetivó un 26,2% con grado I de diferenciación celular, un 28,6% con grado II, un 16,7% con grado III, un 7,1% con grado IV y un 19,0% con necrosis tumoral ($p = 0,62$). El CHC fibrolamelar solo se evidenció en el 2,3% del grupo RAS ($p = 1,00$) (Tabla 22).

5.2.5.6 *Tratamiento downstaging y Criterios de Milán en la pieza de explante*

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad del tratamiento de downstaging entre el grupo ASB (100%) y el RAS (88,9%). En el ASB, hubo un 11,5% de CHC que excedían los CM vs 14,0% en el RAS ($p = 1,00$, Figura 26) (Tabla 22).

Tabla 22. Variables patológicas

Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	P
Tamaño de LOE mayor*	1,81 ± 1,68 cm	1,57 ± 1,65 cm	1,96 ± 1,69 cm	0,36
▪ Necrosis tumoral	15 (21,7%)	7 (26,9%)	8 (18,6%)	0,42
▪ ≤ 1 cm	8 (11,6%)	5 (19,2%)	3 (7,0%)	
▪ 1-3 cm	34 (49,3%)	10 (38,5%)	24 (55,8%)	
▪ 3-5 cm	9 (13,0%)	3 (11,5%)	6 (14,0%)	
▪ > 5 cm	3 (4,3%)	1 (3,8%)	2 (4,7%)	
Suma tamaño total de LOES*	2,46 ± 2,32 cm	2,07 ± 2,18 cm	2,69 ± 2,42 cm	0,28
▪ Necrosis tumoral	15 (21,7%)	7 (26,9%)	8 (18,6%)	0,60
▪ ≤ 1 cm	6 (8,7%)	3 (11,5%)	3 (7,0%)	
▪ 1-3 cm	25 (36,2%)	9 (34,6%)	16 (37,2%)	
▪ 3-5 cm	14 (20,3%)	3 (11,5%)	11 (25,6%)	
▪ > 5 cm	9 (13,0%)	4 (15,4%)	5 (11,6%)	
CHC incidental	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	1,00
Focalidad				0,75
▪ Necrosis tumoral	15 (21,7%)	7 (26,9%)	8 (18,6%)	
▪ Una	30 (43,5%)	11 (42,3%)	19 (44,2%)	
▪ Dos-tres	17 (24,6%)	5 (19,2%)	12 (27,9%)	
▪ Más de tres	7 (10,1%)	3 (11,5%)	4 (9,3%)	
Satelitosis	7 (10,1%)	4 (15,4%)	3 (7,0%)	0,41
Invasión Vascular	6 (8,7%)	0	6 (14,0%)	0,07
▪ Microvascular	6 (8,7%)	0	6 (14,0%)	0,07
▪ Macrovascular	2 (2,9%)	0	2 (4,7%)	0,52
Trombosis portal	3 (4,3%)	0	3 (7,0%)	0,28
Afectación ganglionar	0	0	0	-
CHC extrahepático intraoperatorio	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0	0,37
Encapsulado^α				0,06
▪ Sí	33 (48,5%)	10 (38,5%)	23 (54,8%)	
▪ No	17 (25,0%)	5 (19,5%)	12 (28,6%)	
▪ No conocido	18 (26,5%)	11 (42,3%)	7 (16,7%)	
▪ No conocido	18 (26,5%)	11 (42,3%)	7 (16,7%)	
Grado de diferenciación^α				0,62
▪ I	16 (23,5%)	5 (19,2%)	11 (26,2%)	
▪ II	18 (26,5%)	6 (23,1%)	12 (28,6%)	
▪ III	14 (20,6%)	7 (26,9%)	7 (16,7%)	
▪ IV	3 (4,4%)	0	3 (7,1%)	
▪ Necrosis tumoral	15 (22,1%)	7 (26,9%)	8 (19,0%)	
▪ No conocido	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,4%)	
Variante fibrolamelar	1 (1,4%)	0	1 (2,3%)	1,00
Downstaging efectivo^β	12 (92,3%)	4 (100%)	8 (88,9%)	1,00
Excede Criterios de Milán	9 (13,0%)	3 (11,5%)	6 (14,0%)	1,00

*: valor medio ± desviación standard

α: se excluye la variante fibrolamelar

β: sólo pacientes sometidos a tratamiento para downstaging (4 en el ASB y 9 en el RAS)

Significación estadística p < 0,05

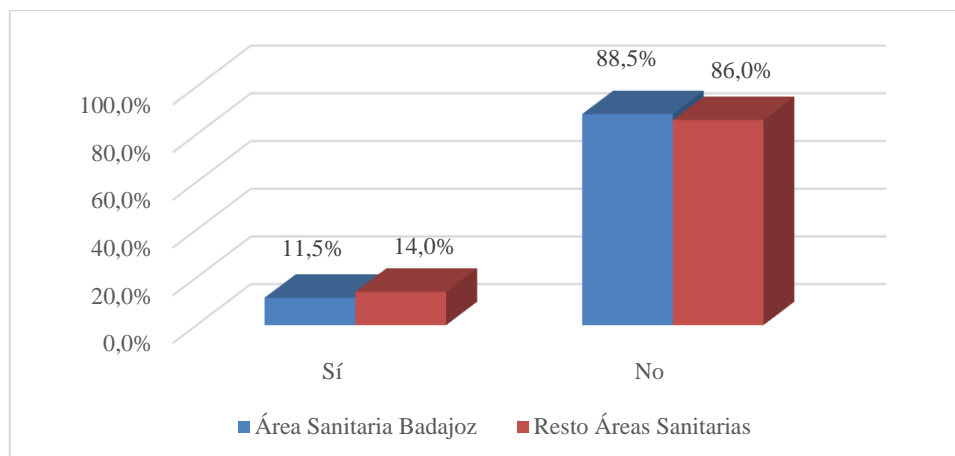


Figura 26. Excede Criterios de Milán

5.2.6 Estudio de variables de seguimiento

El seguimiento medio fue de $37,01 \pm 24,96$ meses en el grupo ASB ($32,79 \pm 26,28$ meses si incluimos los éxitos postrasplante) y de $35,66 \pm 25,98$ meses en el grupo RAS ($34,11 \pm 26,33$ meses al incluir los fallecimientos en el postoperatorio inmediato), sin diferencias significativas (Tabla 23).

La mortalidad total en el grupo ASB es del 46,1% (12 pacientes) y del 39,1% (9 pacientes) durante el seguimiento, de los que el 33,3% fue debido a recidiva del CHC (3 pacientes), el 11,1% (1 paciente) por recidiva de su enfermedad hepática de base, el 22,2% (2 pacientes) a causa de la aparición de nuevos tumores y otro 33,3% (3 pacientes) por otras causas. En el grupo RAS, la mortalidad fue del 27,9% (12 pacientes) y del 24,4% (10 pacientes) durante el seguimiento, de los cuales se produjo el éxito por recidiva del CHC en un 40,0% (4 pacientes), por aparición de nuevos tumores en un 10,0% (1 paciente), por otras causas 40,0% (4 pacientes) y de causa desconocida en un 10,0% (1 paciente). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 27) (Tabla 23).

El seguimiento libre de enfermedad en el grupo ASB fue de $34,74 \pm 24,65$ meses ($30,78 \pm 25,68$ meses al incluir éxitos postrasplante) y el RAS de $35,07 \pm 26,38$ meses ($33,55 \pm 26,67$ meses si incluimos los fallecimientos postquirúrgicos inmediatos), sin diferencia estadística significativa (Tabla 23).

La recidiva se produjo en el 13,0% (3 pacientes) en el grupo ASB, de los cuales 1 paciente (33,3%) tuvo una recidiva mixta y en 2 pacientes la recidiva fue únicamente extrahepática (66,7%). En el grupo RAS, la recidiva se produjo en el 12,2% (5 pacientes), de los cuales en 3 de ellos (60,0%) tuvo lugar sólo a nivel hepático, en 1 paciente (20,0%) a nivel extrahepático y en otro paciente (20,0%) a nivel mixto (Tabla 23).

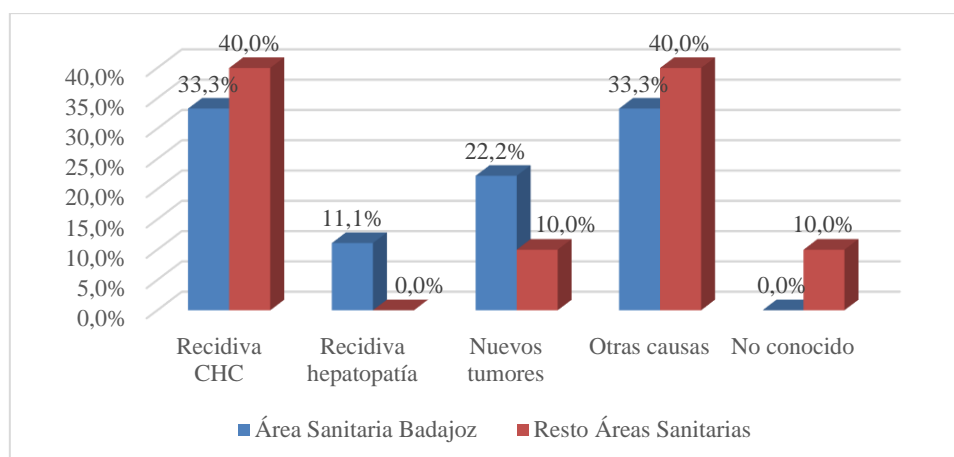


Figura 27. Causas de éxitos durante el seguimiento

Tabla 23. Variables de seguimiento

Variables	Total (69)	Área Sanitaria Badajoz (26)	Resto de Áreas Sanitarias (43)	p
Seguimiento*	36,14 ± 25,43 meses	37,01 ± 24,96 meses	35,66 ± 25,98 meses	0,83
	33,61 ± 26,12 meses ^α	32,79 ± 26,28 meses ^α	34,11 ± 26,33 meses ^α	0,84
Éxito global	24 (34,8%)	12 (46,1%)	12 (27,9%)	0,12
Éxito en seguimiento^β	19 (29,7%)	9 (39,1%)	10 (24,4%)	0,21
▪ Recidiva CHC	7 (36,8%)	3 (33,3%)	4 (40,0%)	1,00
▪ Recidiva hepatopatía	1 (5,3%)	1 (11,1%)	0	
▪ Nuevos tumores	3 (15,8%)	2 (22,2%)	1 (10,0%)	
▪ Otras causas	7 (36,8%)	3 (33,3%)	4 (40,0%)	
▪ No conocido	1 (5,3%)	0	1 (10,0%)	
Seguimiento libre enfermedad*	34,95 ± 25,57 meses	34,74 ± 24,65 meses	35,07 ± 26,38 meses	0,96
	32,51 ± 26,15 meses ^α	30,78 ± 25,68 meses ^α	33,55 ± 26,67 meses ^α	0,67
Recidiva	8 (11,6%)/(12,5%) ^β	3 (11,5%)/(13,0%) ^β	5 (11,6%)/(12,2%) ^β	1,00
▪ Hepática	3 (37,5%)	0	3 (60,0%)	0,35
▪ Extrahepática	3 (37,5%)	2 (66,7%)	1 (20,0%)	
▪ Mixta	2 (25,0%)	1 (33,3%)	1 (20,0%)	

*: valor medio ± desviación standard
 α: se incluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
 β: se excluyen los pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
 Significación estadística p < 0,05

5.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

5.3.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

De los 68 pacientes sometidos a ablación por RF que entran en el estudio, el 42,6% (29 pacientes) pertenecen al grupo ASB y el 57,4% (39 pacientes) al grupo RAS (Figura 28). En el grupo ASB, el 24,1% (7 pacientes) han precisado dos sesiones de RF para el mismo CHC y el 15,4% (6 pacientes) en el grupo (Tabla 24).

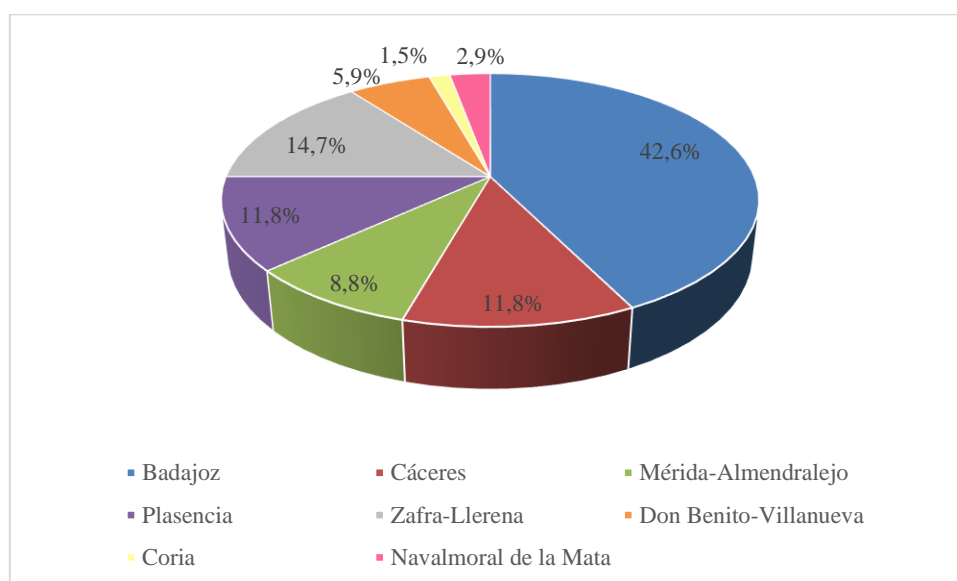


Figura 28. Radiofrecuencias por Área Sanitaria de Extremadura

La edad media del grupo ASB es de $69,58 \pm 6,93$ años (rango 50-78 años) y la del grupo RAS de $71,14 \pm 9,27$ años (rango 47-83 años) ($p = 0,44$). El 86,2% del grupo ASB son varones frente al 74,4% del RAS ($p = 0,23$). La existencia de cardiopatía parece ser más frecuente en el grupo ASB (37,9% vs 17,9%, $p = 0,06$), la broncopatía lo es en el grupo RAS (30,8% vs 6,9%, $p = 0,01$), al igual que la diabetes (33,3% vs 13,8%, $p = 0,06$) (Tabla 24).

El 96,6% de los pacientes del ASB padecen cirrosis hepática, siendo la causa más frecuente el alcohol (hasta en el 48,2%), seguido de la infección por el VHC que participa en el 44,8% de los casos. En el grupo RAS, el 97,4% de los pacientes presentan cirrosis, siendo la causa más frecuente de la misma la infección por VHC (hasta en el 53,9%), seguido del alcohol implicado en el 43,6%, sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla 24).

El 13,8% del grupo ASB presenta algún tipo de sintomatología en el momento del diagnóstico del CHC por el 17,9% que ocurre en el grupo RAS ($p = 0,74$). No encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto al motivo que propició el diagnóstico del CHC, bien por controles por la hepatopatía de base (69,0% en el ASB vs 76,9% en el RAS), por descompensación hidrópica (2,9% en el ASB vs 5,1% en el RAS), por síndrome constitucional (2,9% en el ASB vs 10,3% en el RAS), por alteraciones de las enzimas hepáticas (2,9% en el ASB vs 0% en el RAS), por dolor

abdominal (0% en el ASB vs 2,6% en el RAS) o por otras causas (10,3% en el ASB vs 5,1% en el RAS) (Tabla 24).

En el momento previo a la RF, el 72,4% del grupo ASB tiene una bilirrubina total \leq 1,2 mg/dl frente al 53,8% del RAS ($p = 0,17$). La AFP es \leq 200 ng/ml en el 86,2% de los pacientes del ASB y en el 87,2% de los pacientes del RAS ($p = 1,00$). En cuanto a la función hepática medida por la clasificación de Child-Pugh, el grado A está presente en el 86,2% de los pacientes del ASB y en el 89,7% de los del RAS, el grado B en el 13,8% del grupo ASB y en el 10,3% del RAS ($p = 0,71$) (Tabla 24).

Tabla 24. Variables epidemiológicas

Variables	Total (68)	Área Sanitaria Badajoz (29)	Resto de Áreas Sanitarias (39)	p
Edad*	70,48 \pm 8,33 años	69,58 \pm 6,93 años	71,14 \pm 9,27 años	0,44
Sexo (hombre/mujer)	54 (79,4%)/14 (20,6%)	25 (86,2%)/4 (13,8%)	29 (74,4%)/10 (25,6%)	0,23
Comorbilidad				
▪ Cardiopatía	18 (26,5%)	11 (37,9%)	7 (17,9%)	0,06
▪ Broncopatía	14 (20,6%)	2 (6,9%)	12 (30,8%)	0,01
▪ Diabetes	17 (25,0%)	4 (13,8%)	13 (33,3%)	0,06
▪ Otras	43 (78,2%)	18 (62,1%)	25 (64,1%)	0,86
Cirrosis	66 (97,1%)	28 (96,6%)	38 (97,4%)	1,00
▪ Etílica	20 (29,4%)	9 (31,0%)	11 (28,2%)	
▪ VHB	4 (5,9%)	3 (10,3%)	1 (2,6%)	
▪ VHC	23 (33,8%)	9 (31,0%)	14 (35,9%)	
▪ VHB + VHC	1 (1,5%)	0	1 (2,6%)	0,79
▪ Etílica + VHB	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0	
▪ Etílica + VHC	10 (14,7%)	4 (13,8%)	6 (15,4%)	
▪ Otras causas	7 (10,3%)	2 (6,9%)	5 (12,8%)	
No cirrosis	2 (2,9%)	1 (3,4%)	1 (2,6%)	1,00
▪ Hígado sano	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0	
▪ VHC	1 (1,5%)	0	1 (2,6%)	0,67
▪ VHB	0	0	0	
Sintomatología al diagnóstico	11 (16,2%)	4 (13,8%)	7 (17,9%)	0,74
Motivo diagnóstico del CHC				0,56
▪ Controles hepatopatía	50 (73,5%)	20 (69,0%)	30 (76,9%)	
▪ Descompensación	4 (5,9%)	2 (2,9%)	2 (5,1%)	
▪ Síndrome constitucional	6 (8,8%)	2 (2,9%)	4 (10,3%)	
▪ Alteraciones analíticas	2 (2,9%)	2 (2,9%)	0	
▪ Dolor abdominal	1 (1,5%)	0	1 (2,6%)	
▪ Otras causas	5 (7,4%)	3 (10,3%)	2 (5,1%)	
Bilirrubina total				0,17
▪ \leq 1,2 mg/dl	42 (61,8%)	21 (72,4%)	21 (53,8%)	
▪ $>$ 1,2 mg/dl	17 (25,0%)	4 (13,8%)	13 (33,3%)	
▪ No conocido	9 (13,2%)	4 (13,8%)	5 (12,8%)	
AFP				1,00
▪ \leq 200 ng/ml	59 (86,8%)	25 (86,2%)	34 (87,2%)	
▪ $>$ 200 ng/ml	3 (4,4%)	1 (3,4%)	2 (5,1%)	
▪ No conocido	6 (8,8%)	3 (10,3%)	3 (7,7%)	
Child-Pugh				0,71
▪ A	60 (88,2%)	25 (86,2%)	35 (89,7%)	
▪ B	8 (11,8%)	4 (13,8%)	4 (10,3%)	
▪ C	0	0	0	

*: valor medio \pm desviación standard

Significación estadística $p < 0,05$

5.3.2 Estudio de variables diagnósticas

5.3.2.1 Prueba diagnóstica

No hubo diferencias significativas para el diagnóstico de CHC ya que el 96,6% del grupo ASB precisaron de al menos una ecografía abdominal, el 96,6% al menos una RM abdominal, el 69,0% al menos una TC de abdomen, el 3,4% una angiografía y un 6,9% una PAAF. En el grupo RAS, al 100% se les realizó al menos una ecografía abdominal, al 89,7% al menos una RM abdominal, a un 79,5% al menos una TC de abdomen, ningún paciente precisó de angiografía y a un 10,3% le fue realizado una PAAF (Tabla 25). En cuanto a la prueba que determinó la existencia del CHC antes de la RF, en el grupo ASB se precisó en un 27,6% la correlación entre RM y TC, en un 10,3% la TC nos dio el diagnóstico, en un 51,7% fue la RM la más acertada, en un 3,4% el diagnóstico fue por angiografía, en el 3,4% se diagnosticó por PAAF y un 3,4% el estudio fue no concluyente. En el grupo RAS, se precisó de la correlación entre RM y TC en el 46,2% de los casos, en un 10,3% fue la TC la que nos dio el diagnóstico, en un 33,3% fue la RM la más exacta, en un 5,1% el diagnóstico se llevó a cabo por una PAAF y en el 5,1% de los casos el estudio fue no concluyente ($p = 0,46$, Tabla 25 y Figura 29).

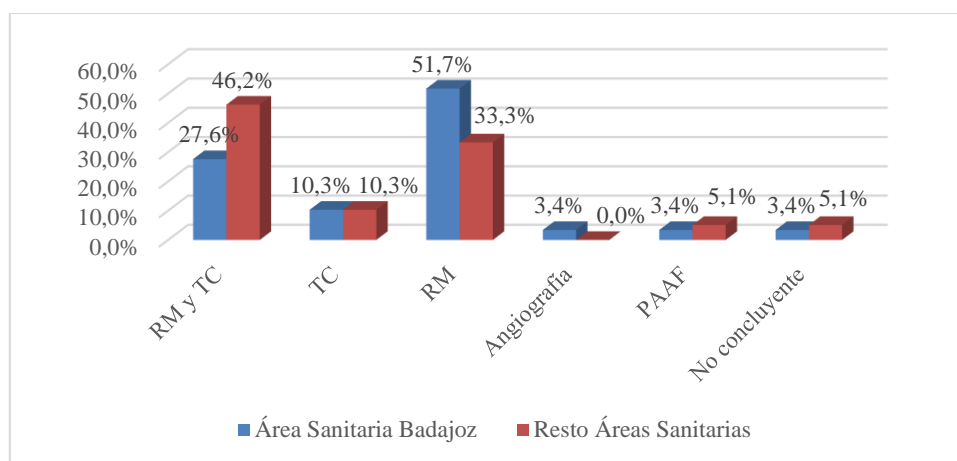


Figura 29. Prueba diagnóstica

Tabla 25. Pruebas diagnósticas

Variables	Total (68)	Área Sanitaria Badajoz (29)	Resto de Áreas Sanitarias (39)	p
RM abdominal	63 (92,6%)	28 (96,6%)	35 (89,7%)	0,38
TC abdominal	51 (75,0%)	20 (69,0%)	31 (79,5%)	0,40
Ecografía	67 (98,5%)	28 (96,6%)	39 (100%)	0,42
Angiografía	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0	0,42
PAAF	6 (8,8%)	2 (6,9%)	4 (10,3%)	1,00
Prueba diagnóstica				0,46
▪ RM y TC	26 (38,2%)	8 (27,6%)	18 (46,2%)	
▪ TC	7 (10,3%)	3 (10,3%)	4 (10,3%)	
▪ RM	28 (41,2%)	15 (51,7%)	13 (33,3%)	
▪ Angiografía	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0	
▪ PAAF	3 (4,4%)	1 (3,4%)	2 (5,1%)	
▪ No concluyente	3 (4,4%)	1 (3,4%)	2 (5,1%)	

Significación estadística $p < 0,05$

5.3.2.2 *Tamaño de la lesión de mayor diámetro*

El tamaño medio de la lesión de mayor diámetro es de $2,62 \pm 0,84$ cm en el grupo ASB y de $2,77 \pm 0,77$ cm en el grupo RAS ($p = 0,44$, Tabla 26).

En el grupo ASB, un 79,3% presenta lesiones entre 1-3 cm, un 17,2% entre 3-5 cm y un 3,4% > 5 cm. En el grupo RAS, un 82,1% entre 1-3 cm, un 17,9% entre 3-5 cm y un 0% > 5 cm ($p = 0,62$, Tabla 26 y Figura 30).

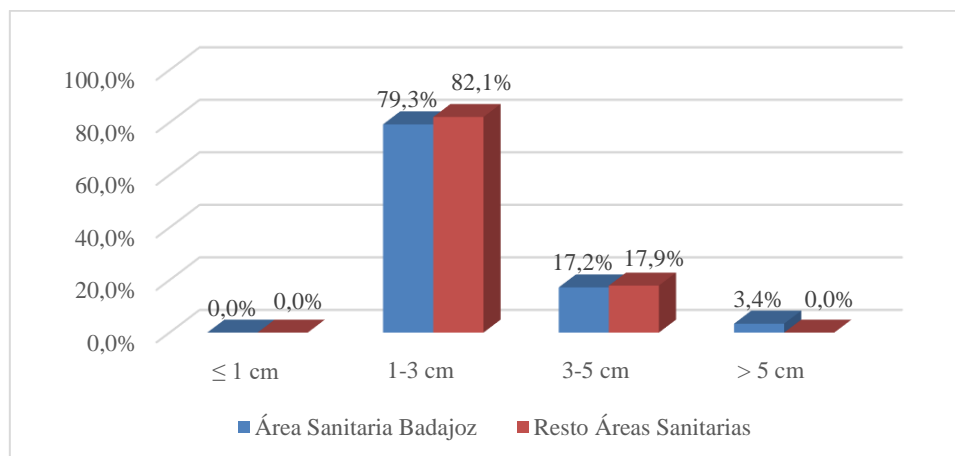


Figura 30. Tamaño de lesión de mayor diámetro

5.3.2.3 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

El tamaño medio de la suma de diámetros de todas las lesiones es de $2,84 \pm 1,13$ cm en el grupo ASB y de $3,11 \pm 1,20$ cm en el grupo RAS ($p = 0,35$, Tabla 26).

En el grupo ASB, hay un 69,0% con una suma entre 1-3 cm, un 20,7% entre 3-5 cm y un 10,3% > 5 cm. En el grupo RAS, hay un 66,7% entre 1-3 cm, un 25,6% entre 3-5 cm y un 7,7% > 5 cm ($p = 0,86$, Tabla 26).

5.3.2.4 Focalidad tumoral

En el grupo ASB, el 86,2% muestran una lesión y el 13,8% dos-tres lesiones. En el grupo RAS, el 82,1% presentan una lesión y el 17,9% dos-tres lesiones. En ningún grupo existen pacientes con más de tres lesiones ($p = 0,74$, Tabla 26 y Figura 31).

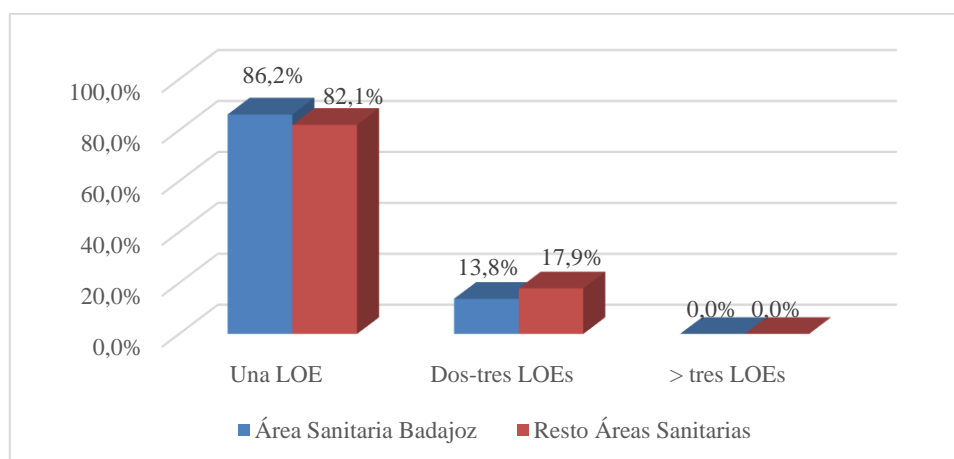


Figura 31. Focalidad tumoral

5.3.2.5 Existencia de trombosis portal y enfermedad a distancia

La trombosis portal estuvo presente en el momento del diagnóstico en el 3,4% en el grupo ASB frente al 0% en el RAS ($p = 1,00$). No hubo pacientes con enfermedad a distancia (Tabla 26).

Tabla 26. Diagnóstico radiológico preoperatorio				
Variables	Total (68)	Área Sanitaria Badajoz (29)	Resto de Áreas Sanitarias (39)	P
Tamaño LOE mayor*	2,70 ± 0,80 cm	2,62 ± 0,84 cm	2,77 ± 0,77 cm	0,44
▪ ≤ 1 cm	0	0	0	0,62
▪ 1-3 cm	55 (80,9%)	23 (79,3%)	32 (82,1%)	
▪ 3-5 cm	12 (17,6%)	5 (17,2%)	7 (17,9%)	
▪ >5 cm	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0	
Suma tamaño total de LOES*	3,00 ± 1,17 cm	2,84 ± 1,13 cm	3,11 ± 1,20 cm	0,35
▪ ≤ 1 cm	0	0	0	0,86
▪ 1-3 cm	46 (67,6%)	20 (69,0%)	26 (66,7%)	
▪ 3-5 cm	16 (23,5%)	6 (20,7%)	10 (25,6%)	
▪ >5 cm	6 (8,8%)	3 (10,3%)	3 (7,7%)	
Focalidad				0,74
▪ Una	57 (83,8%)	25 (86,2%)	32 (82,1%)	
▪ Dos-tres	11 (16,2%)	4 (13,8%)	7 (17,9%)	
▪ Más de tres	0	0	0	
Trombosis portal	3 (4,4%)	1 (3,4%)	2 (5,1%)	1,00
▪ Tronco	3 (4,4%)	1 (3,4%)	2 (5,1%)	1,00
▪ Rama	0	0	0	
Enfermedad a distancia	0	0	0	-

*: valor medio ± desviación standard

Significación estadística $p < 0,05$

5.3.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia

5.3.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

El tiempo medio de presentación en el comité multidisciplinar es de $21,34 \pm 16,49$ días en el grupo ASB y de $26,94 \pm 20,01$ días en el grupo RAS ($p = 0,22$, Tabla 27).

5.3.3.2 Evolución en lista de espera

El tiempo medio que transcurre desde que se presenta en el comité hasta la RF fue de $125,13 \pm 144,48$ días en el ASB y de $97,87 \pm 172,03$ días en el RAS ($p = 0,49$). En cuanto al tiempo medio desde que se presenta en comité hasta que se lleva a cabo el primer tratamiento del CHC fue de $74,65 \pm 34,95$ días en el ASB y de $64,56 \pm 35,09$ días en el RAS ($p = 0,24$) (Tabla 27).

Respecto a la realización de un tratamiento combinado, éste se llevó a cabo en el 31,0% en el grupo ASB (17,2% RF + QETA y un 13,8% RF + IE) frente al 12,8% en el RAS (5,1% RF + QETA y un 7,7% RF + IE) ($p = 0,07$, Tabla 27).

Tabla 27. Variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia hepática

Variables	Total (68)	Área Sanitaria Badajoz (29)	Resto de Áreas Sanitarias (39)	p
Tiempo hasta presentar en comité*	$24,55 \pm 18,67$ días	$21,34 \pm 16,49$ días	$26,94 \pm 20,01$ días	0,22
Tiempo medio hasta RF*	$109,50 \pm 160,29$ días	$125,13 \pm 144,48$ días	$97,87 \pm 172,03$ días	0,49
Tiempo hasta 1º tratamiento*	$68,86 \pm 35,13$ días	$74,65 \pm 34,95$ días	$64,56 \pm 35,09$ días	0,24
Tratamiento combinado	14 (20,6%)	9 (31,0%)	5 (12,8%)	0,07
▪ RF + QETA	7 (10,3%)	5 (17,2%)	2 (5,1%)	0,12
▪ RF + IE	7 (10,3%)	4 (13,8%)	3 (7,7%)	0,44

*: valor medio \pm desviación standard
 RF: radiofrecuencia
 IE: inyección de etanol
 QETA: quimioembolización transarterial
 Significación estadística $p < 0,05$

5.3.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Para llevar a cabo el análisis descriptivo de las variables operatorias y postoperatorias, tendremos en cuenta el número total de RF realizadas que son 81, 36 RF (44,44%) en el grupo ASB y 45 RF (55,55%) en el grupo RAS (Tabla 28).

Respecto a la vía de abordaje, en el grupo ASB, el 36,1% fue percutánea, el 63,9% vía abierta y no hubo abordaje laparoscópico. En el grupo RAS, el 33,1% fue percutánea, el 62,2% abierta y el 4,4% laparoscópica ($p = 0,67$, Tabla 28). La morbilidad fue algo mayor en el grupo RAS (16,7% vs 33,3%, $p = 0,12$), con una insuficiencia hepática tras la RF

del 8,3% en el ASB vs 11,5% en el RAS ($p = 0,72$). La complicación quirúrgica fue del 8,3% en el ASB vs 20,0% en el RAS ($p = 0,21$) y, dentro de éstas, en el grupo ASB hay un 2,8% de fístula biliar, 2,8% de hemoperitoneo y 2,8% de perforación de víscera hueca mientras que en el RAS se objetivó un 2,2% de perforación de víscera hueca, un 15,6% de complicaciones de la pared abdominal y un 2,2% de otras complicaciones quirúrgicas ($p = 0,01$). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a las complicaciones médicas, con 2 pacientes (5,6%) en el grupo ASB (1 por causa respiratoria y otro por otras complicaciones médicas) y 4 pacientes (8,9%) en el RAS (1 por causa respiratoria, otro por causa renal y 2 pacientes por otras complicaciones médicas) (Tabla 28). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la estancia hospitalaria ($p = 0,36$) y el reingreso ($p = 1,00$) (Tabla 28).

Tabla 28. Variables operatorias y postoperatorias				
Variables	Total (81)	Área Sanitaria Badajoz (36)	Resto de Áreas Sanitarias (45)	p
Vía de abordaje				0,67
▪ Percutánea	28 (34,6%)	13 (36,1%)	15 (33,3%)	
▪ Abierta	51 (63,0%)	23 (63,9%)	28 (62,2%)	
▪ Laparoscópica	2 (2,5%)	0	2 (4,4%)	
Morbilidad	21 (25,9%)	6 (16,7%)	15 (33,3%)	0,12
Insuficiencia hepática	8 (9,9%)	3 (8,3%)	5 (11,5%)	0,72
Complicación quirúrgica	12 (14,8%)	3 (8,3%)	9 (20,0%)	0,21
▪ Fístula biliar	1 (1,2%)	1 (2,8%)	0	
▪ Estenosis biliar	0	0	0	
▪ Hemoperitoneo	1 (1,2%)	1 (2,8%)	0	0,01
▪ Perforación víscera hueca	2 (2,5%)	1 (2,8%)	1 (2,2%)	
▪ Complicación pared	7 (8,6%)	0	7 (15,6%)	
▪ Otras	1 (1,2%)	0	1 (2,2%)	
Complicación médica	6 (7,4%)	2 (5,6%)	4 (8,9%)	0,68
▪ Respiratoria	2 (2,5%)	1 (2,8%)	1 (2,3%)	
▪ Renal	1 (1,2%)	0	1 (2,3%)	
▪ Respiratoria + renal	0	0	0	1,00
▪ Sepsis por catéter	0	0	0	
▪ Cardíaca	0	0	0	
▪ Infección vírica	0	0	0	
▪ Otras	3 (3,7%)	1 (2,8%)	2 (4,4%)	
Estancia hospitalaria	3,25 \pm 3,67 días	2,83 \pm 2,06 días	3,59 \pm 4,59 días	0,36
Reingreso^a	7 (11,0%)	3 (8,6%)	4 (9,5%)	1,00
Mortalidad postoperatoria	4 (4,9%)	1 (2,8%)	3 (6,7%)	0,62

^a: se excluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
Significación estadística $p < 0,05$

5.3.5 Estudio de variables de seguimiento

La media de seguimiento en el grupo ASB es de 37,48 \pm 28,55 meses (36,19 \pm 28,88 meses si tenemos en cuenta los éxitos postratamiento) y en el grupo RAS es de 29,55 \pm

27,86 meses ($27,36 \pm 27,82$ meses si incluimos los éxitos postratamiento), sin diferencias estadísticas significativas ($p = 0,26$, Tabla 29).

La efectividad completa de la primera RF fue del 65,5% en el grupo ASB vs el 64,1% en el grupo RAS ($p = 1,00$). Sin embargo, la segunda RF fue más efectiva en el grupo ASB (85,7% vs 16,7%, $p = 0,04$) (Tabla 29).

El éxito global del grupo ASB fue del 62,1% (18 pacientes), de los cuales 17 pacientes fallecieron durante el seguimiento (60,7% del total del grupo). En el grupo RAS, el éxito global fue del 51,3% (20 pacientes), de los cuales 17 pacientes fallecieron durante el seguimiento (47,2% del total del grupo) ($p = 0,32$, Tabla 29). No hubo diferencias en cuanto a las causas del éxito, ya sea por recidiva del CHC (47,1% en el ASB vs 47,1% en el RAS), por empeoramiento de la hepatopatía (41,2% en el ASB vs 35,3% en el RAS), por un tratamiento no efectivo (0% en el ASB vs 5,9% en el RAS), por el desarrollo de otros tumores (5,9% en el ASB vs 5,9% en el RAS) o por otras causas (5,9% en el ASB vs 5,9% en el RAS) (Tabla 29 y Figura 32).

El seguimiento medio libre de enfermedad es de $20,19 \pm 22,16$ meses en el grupo ASB ($19,51 \pm 22,07$ meses si incluimos los éxitos postratamiento) y de $17,12 \pm 22,26$ meses en el grupo RAS ($15,89 \pm 21,79$ meses teniendo en cuenta los éxitos postratamiento), diferencias no significativas estadísticamente (Tabla 29).

La recidiva en el grupo ASB es del 64,3% y en el grupo RAS del 63,9%. En cuanto al lugar de la recidiva, en el grupo ASB el 100% fue a nivel hepático y en el grupo RAS el 91,3% se hallaron a nivel hepático y el 8,7% fue mixta ($p = 0,49$) (Tabla 29).

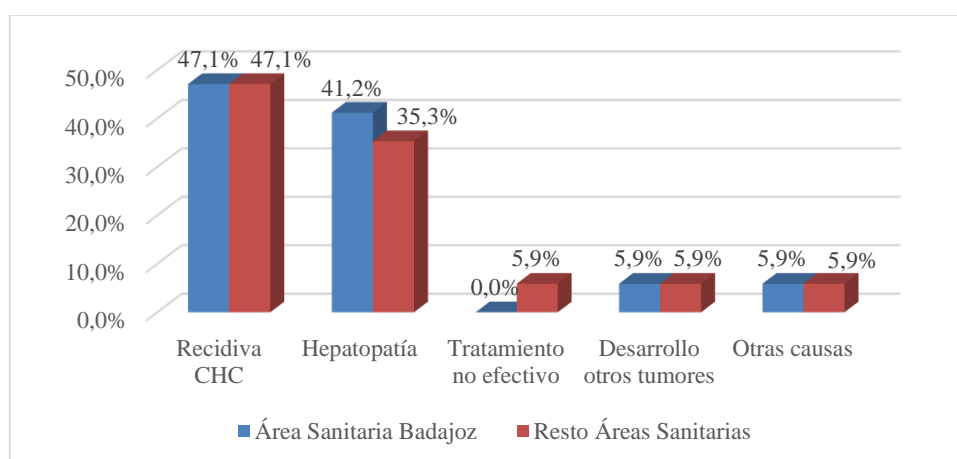


Figura 32. Causas de éxito durante el seguimiento

Tabla 29. Variables de seguimiento

Variables	Total (68)	Área Sanitaria Badajoz (29)	Resto de Áreas Sanitarias (39)	p
Seguimiento*	33,02 ± 28,22 meses	37,48 ± 28,55 meses	29,55 ± 27,86 meses	0,26
	31,12 ± 28,40 meses ^a	36,19 ± 28,88 meses ^a	27,36 ± 27,82 meses ^a	0,20
Efectividad Primera RF				1,00
▪ Sí	44 (64,7%)	19 (65,5%)	25 (64,1%)	
▪ No	22 (32,4%)	9 (31,0%)	13 (33,3%)	
▪ No control	2 (2,9%)	1 (3,4%)	1 (2,6%)	
Segunda RF	13 (19,1%)	7 (24,1%)	6 (15,4%)	0,53
Efectividad Segunda RF[€]				0,04
▪ Sí	7 (53,8%)	6 (85,7%)	1 (16,7%)	
▪ No	5 (38,5%)	1 (14,3%)	4 (66,7%)	
▪ No control	1 (7,7%)	0	1 (16,7%)	
Éxito global	38 (55,9%)	18 (62,1%)	20 (51,3%)	0,46
Éxito seguimiento^β	34 (53,1%)	17 (60,7%)	17 (47,2%)	0,32
▪ Recidiva CHC	16 (47,0%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)	
▪ Hepatopatía	13 (38,2%)	7 (41,2%)	6 (35,3%)	
▪ Tratamiento no efectivo	1 (3,0%)	0	1 (5,9%)	1,00
▪ Nuevos tumores	2 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	
▪ Otras causas	2 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	
Seguimiento libre enfermedad*	18,47 ± 22,09 meses	20,19 ± 22,16 meses	17,12 ± 22,26 meses	0,58
	17,43 ± 21,82 meses ^a	19,51 ± 22,07 meses ^a	15,89 ± 21,79 meses ^a	0,50
Recidiva	41 (60,3%)/(64,0%) ^β	18(62,1%)/(64,3%) ^β	23 (59,0%)/(63,9%) ^β	1,00
▪ Hepática	39 (95,1%)	18 (100%)	21 (91,3%)	
▪ Extrahepática	0	0	0	0,49
▪ Mixta	2 (4,9%)	0	2 (8,7%)	

*: valor medio ± desviación standard
^a: se incluyen pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
^β: se excluyen los pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato
[€]: sólo se incluye pacientes sometidos a una segunda RF
Significación estadística p < 0,05

5.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

Para analizar los factores que influyen en el éxito durante el postoperatorio inmediato, uniremos ambos grupos (ASB y RAS), consiguiendo tener una visión general de la mortalidad postoperatoria en pacientes resecados por CHC a nivel de la Comunidad de Extremadura. No obstante, ambos grupos serán analizados como un factor más dentro de las variables epidemiológicas. El número de pacientes intervenidos de CHC mediante RH es de 55, de los cuales, fallecen durante el postoperatorio inmediato 3 pacientes (5,4%).

5.4.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

El EPI es más frecuente en el grupo ASB (17,6% vs 0%, $p = 0,02$). Para conocer la influencia de la edad se harán dos, ≤ 65 o > 65 años. El EPI en ≤ 65 años es del 8,0% frente al 3,3% en mayores ($p = 0,58$) y en hombres del 6,7% frente al 0% en mujeres ($p = 0,62$). El EPI es más frecuente en diabéticos ($p = 0,04$), sin alcanzar nivel estadísticamente significativo en otras comorbilidades (Tabla 30).

Tabla 30. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas		
Variables	Éxito postoperatorio (3/55)	p
Procedencia		0,02
▪ ASB	3/17 (17,6%)	
▪ RAS	0/38 (0%)	
Edad		0,58
▪ ≤ 65 años	2/25 (8,0%)	
▪ > 65 años	1/30 (3,3%)	
Sexo		0,62
▪ Hombre	3/45 (6,7%)	
▪ Mujer	0/10 (0%)	
Comorbilidad		
▪ Cardiopatía	2/15 (13,3%)	0,17
▪ Broncopatía	0/12 (0%)	1,00
▪ Diabetes	3/20 (15,0%)	0,04
▪ Otras	3/43 (7,0%)	1,00
Significación estadística $p < 0,05$		

El EPI es más frecuente en pacientes no cirróticos (9,4% vs 0%), aunque no se llega a alcanzar nivel estadístico significativo. Dentro de los pacientes no cirróticos, la mortalidad postoperatoria es del 2,7% en pacientes con hígado sano y del 100% en hepatitis por VHB ($p = 0,07$) (Tabla 31).

La sintomatología al diagnóstico del CHC no influye en la tasa de EPI ($p = 1,00$), ni tampoco el motivo por el que se diagnosticó la lesión tumoral ($p = 0,10$). No van a influir en el EPI ni los niveles de bilirrubina total ($p = 0,45$), ni la AFP ($p = 0,47$) ni la función hepática expresada en la clasificación de Child-Pugh (1,00) (Tabla 31).

Tabla 31. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad hepática de base y variables funcionales		
Variables	Éxito postoperatorio (3/55)	p
Cirrosis		0,25
▪ Sí	0/23 (0%)	
▪ No	3/32 (9,4%)	
No cirrosis^a		0,07
▪ Hígado sano	2/26 (7,7%)	
▪ VHC	0/4 (0%)	
▪ VHB	1/1 (100%)	
▪ Hemocromatosis	0/1 (0%)	
Sintomatología al diagnóstico		1,00
▪ Sí	0/12 (0%)	
▪ No	3/43 (7,0%)	
Motivo diagnóstico del CHC		0,10
▪ Control hepatopatía	0/21 (0%)	
▪ Descompensación	0/1 (0%)	
▪ Síndrome constitucional	0/5 (0%)	
▪ Alteraciones analíticas	2/6 (33,3%)	
▪ Dolor abdominal	0/5 (0%)	
▪ Control otras patologías	1/17 (5,9%)	
Bilirrubina total		0,45
▪ ≤ 1,2 mg/dl	2/45 (4,4%)	
▪ > 1,2 mg/dl	1/7 (14,3%)	
▪ No conocido	0/3 (0%)	
AFP		0,47
▪ ≤ 200 ng/ml	1/33 (3%)	
▪ > 200 ng/ml	0/6 (0%)	
▪ No conocido	2/16 (12,5%)	
Child-Pugh		1,00
▪ A	3/53 (5,7%)	
▪ B	0/2 (0%)	
^a : sólo se incluyen pacientes sin cirrosis		Significación estadística p < 0,05

5.4.2 Estudio de variables diagnósticas

5.4.2.1 Prueba diagnóstica

El método diagnóstico no influye en la mortalidad postoperatoria que es del 6,3% cuando el diagnóstico se realiza con RM y/o TC frente a un 4,3% cuando no son determinantes estas pruebas (p = 1,00, Tabla 32).

5.4.2.2 Tamaño tumoral

El tamaño de la lesión de mayor diámetro no influye en el EPI, que es del 0% en lesiones ≤ 3 cm, 5,9% entre 3-5 cm y 9,5% en > 5 cm (p = 0,76). Resultados similares al tener en cuenta la suma del tamaño de todas las lesiones (p = 0,77, Tabla 32).

5.4.2.3 Focalidad tumoral, trombosis portal y enfermedad a distancia

El EPI tampoco está relacionado con la focalidad tumoral, que es del 6,1% en CHC únicos frente al 0% en los multifocales ($p = 1,00$). La presencia de trombosis portal al diagnóstico del CHC conlleva un 100% de mortalidad postoperatoria frente a un 3,7% cuando no existe ($p = 0,05$). Por otro lado, la existencia de enfermedad pulmonar al diagnóstico no se relaciona con el EPI ($p = 1,00$) (Tabla 32).

Tabla 32. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico			
Variables		Éxitus postoperatorio (3/55)	p
Diagnóstico por RM y/o TC			1,00
▪ Sí		2/32 (6,3%)	
▪ No		1/23 (4,3%)	
Tamaño LOE mayor			0,76
▪ ≤ 3 cm		0/17 (0%)	
▪ 3-5 cm		1/17 (5,9%)	
▪ > 5 cm		2/21 (9,5%)	
Suma tamaño total de LOES			0,77
▪ ≤ 3 cm		0/16 (0%)	
▪ 3-5 cm		1/16 (6,3%)	
▪ > 5 cm		2/23 (8,7%)	
Focalidad			1,00
▪ Una		3/49 (6,1%)	
▪ Dos-tres		0/5 (0%)	
▪ Más de tres		0/1 (0%)	
Trombosis portal			0,05
▪ Sí		1/1 (100%)	
▪ No		2/54 (3,7%)	
Enfermedad pulmonar			1,00
▪ Sí		0/1 (0%)	
▪ No		3/54 (5,6%)	
Significación estadística p < 0,05			

5.4.3 Estudio variables previas a la resección hepática

5.4.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

Para analizar si influye el tiempo hasta la presentación en comité multidisciplinar en los diferentes parámetros a medir, hemos dividido a los pacientes sometidos a RH en dos grupos, según este tiempo sea ≤ 20 días o > 20 días. No influye en la mortalidad postoperatoria el que el tiempo sea \leq o $>$ a 20 días ($p = 0,43$), aunque los 3 éxitos se producen cuando el paciente se ha presentado ≤ 20 días (9,4%) (Tabla 33).

5.4.3.2 Evolución en lista de espera

De la misma manera que anteriormente, hemos creado dos grupos para conocer la influencia del tiempo hasta la RH (≤ 70 días y > 70 días), no hallando influencia en el EPI, que es del 3,3% cuando es ≤ 70 días vs 9,1% si mayor ($p = 0,63$, Tabla 33).

Hemos dividido también el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento que recibe el CHC en dos grupos (≤ 60 días y > 60 días), no encontrando influencia con el EPI, que del 3,6% cuando es ≤ 60 días frente al 8,3% cuando es después ($p = 0,65$, Tabla 33).

No varía la mortalidad postoperatoria si el CHC excede o no los CM (8,3% vs 3,2%, $p = 0,57$) ni tampoco con la existencia o no de tratamiento combinado (0% vs 6,0%, $p = 1,00$) (Tabla 33).

Tabla 33. Relación mortalidad postoperatoria con variables previas a la resección hepática		
Variables	Éxito postoperatorio (3/55)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días		0,43
▪ Sí	3/32 (9,4%)	
▪ No	0/19 (0%)	
▪ No conocido	0/4 (0%)	
Tiempo medio hasta RH ≤ 70 días		0,63
▪ Sí	1/30 (3,3%)	
▪ No	2/22 (9,1%)	
▪ No conocido	0/3 (0%)	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días		0,65
▪ Sí	1/28 (3,6%)	
▪ No	2/24 (8,3%)	
▪ No conocido	0/3 (0%)	
Excede Criterios de Milán		0,57
▪ Sí	2/24 (8,3%)	
▪ No	1/31 (3,2%)	
Tratamiento combinado		1,00
▪ Sí	0/5 (0%)	
▪ No	3/50 (6,0%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.4.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

El EPI en pacientes que reciben transfusión de hematíes es del 20,0% frente al 4,0% en los que no se transfunden ($p = 0,25$, $p = 1,00$) (Tabla 34).

Encontramos un EPI del 18,2% tras resecciones mayores, del 3,2% tras segmentectomías y del 0% tras resecciones atípicas ($p = 0,14$). La mortalidad postoperatoria es del 28,6% cuando se realiza la maniobra de Pringle frente al 2,1% cuando no se realiza ($p = 0,04$) (Tabla 34).

El EPI cuando aparece morbilidad postoperatoria es del 14,3% vs 0% cuando no existe ($p = 0,05$) y del 28,6% ante la existencia de insuficiencia hepática vs 2,1% cuando no está presente ($p = 0,04$). No influye la aparición de complicación quirúrgica ni médica, así como tampoco la estancia hospitalaria ni la tasa de reingreso (Tabla 34).

Tabla 34. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias		
Variables	Éxito postoperatorio (3/55)	p
Transfusión de hemáties		0,25
▪ Sí	1/5 (20,0%)	
▪ No	2/50 (4,0%)	
Transfusión de plasma		1,00
▪ Sí	0/2 (0%)	
▪ No	3/53 (5,7%)	
Tipo de resección		0,14
▪ Segmentectomía	1/31 (3,2%)	
▪ Resección mayor	2/11 (18,2%)	
▪ Resección atípica	0/13 (0%)	
Maniobra de Pringle		0,04
▪ Sí	2/7 (28,6%)	
▪ No	1/48 (2,1%)	
Morbilidad		0,05
▪ Sí	3/21 (14,3%)	
▪ No	0/34 (0%)	
Insuficiencia hepática		0,04
▪ Sí	2/7 (28,6%)	
▪ No	1/48 (2,1%)	
Complicación quirúrgica		0,53
▪ Sí	1/12 (8,3%)	
▪ No	2/43 (4,7%)	
Complicación médica		0,17
▪ Sí	2/15 (13,3%)	
▪ No	1/40 (2,5%)	
Estancia hospitalaria ≤ 8 días		0,24
▪ Sí	1/37 (2,7%)	
▪ No	2/18 (11,1%)	
Reingreso		1,00
▪ Sí	0/9 (0%)	
▪ No	3/46 (6,5%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.4.5 Estudio de variables patológicas

5.4.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

Todos los pacientes que fallecen durante el postoperatorio inmediato presentan una lesión > 5 cm (12,5%), aunque no se alcanza un nivel estadísticamente significativo ($p = 0,21$, Tabla 35).

5.4.5.2 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

Similares resultados obtenemos al tener en cuenta la suma total de todas las lesiones, con una suma > 5 cm los pacientes que fallecen durante el período postoperatorio ($p = 0,32$, Tabla 35).

5.4.5.3 *Focalidad y satelitosis*

El EPI es del 4,2% en n CHC solitarios frente al 14,3% en multifocales ($p = 0,34$). En presencia de satelitosis, el EPI es del 14,3% vs al 4,2% cuando no existe ($p = 0,34$) (Tabla 35).

5.4.5.4 *Distancia al borde de resección*

La mortalidad postoperatoria es del 25,0% en pacientes con borde de resección afecto frente al 3,9% cuando no lo está y, dentro de estos últimos, el EPI es del 5,6% cuando el borde libre de resección está a $\leq 0,5$ cm y no existe EPI cuando esta distancia es $> 0,5$ cm o no es conocida ($p = 0,20$) (Tabla 35).

5.4.5.5 *Invasión vascular, ganglionar, extrahepática y existencia de cápsula*

No está relacionado con el EPI la existencia de invasión vascular ($p = 0,49$), afectación ganglionar ($p = 1,00$), existencia de CHC extrahepático ($p = 1,00$) y existencia de cápsula en el CHC ($p = 0,76$) (Tabla 35).

5.4.5.6 *Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar*

No está relacionado el grado de diferenciación celular con el EPI ($p = 0,48$) ni tampoco con la variante fibrolamelar ($p = 1,00$) (Tabla 35).

5.4.5.7 *Criterios de Milán*

Los CHC que exceden los CM presentan un EPI del 12,5% frente a un 0% cuando los que cumplen ($p = 0,07$, Tabla 35).

Tabla 35. Relación mortalidad postoperatoria con variables patológicas		
Variables	Éxito postoperatorio (3/55)	p
Tamaño de LOE mayor		0,21
▪ ≤ 3 cm	0/19 (0%)	
▪ 3-5 cm	0/12 (0%)	
▪ > 5 cm	3/24 (12,5%)	
Suma tamaño total de LOES		0,32
▪ ≤ 3 cm	0/18 (0%)	
▪ 3-5 cm	0/13 (0%)	
▪ > 5 cm	3/24 (12,5%)	
Focalidad		0,34
▪ Solitario	2/48 (4,2%)	
▪ Multifocal	1/7 (14,3%)	
Satelitosis		0,34
▪ Sí	1/7 (14,3%)	
▪ No	2/48 (4,2%)	
Invasión Vascular		0,49
▪ Sí	1/11 (9,1%)	
▪ No	2/44 (4,5%)	
Afectación ganglionar		1,00
▪ Sí	0/1 (0%)	
▪ No	3/54 (5,6%)	
CHC extrahepático intraoperatorio		1,00
▪ Sí	0/1 (0%)	
▪ No	3/54 (5,6%)	
Excede Criterios de Milán		0,07
▪ Sí	3/24 (12,5%)	
▪ No	0/31 (0%)	
Borde de resección afecto		0,20
▪ Sí	1/4 (25,0%)	
▪ No	2/51 (3,9%)	
Distancia al borde de resección^α		1,00
▪ ≤ 0,5 cm	2/36 (5,6%)	
▪ > 0,5 cm	0/13 (0%)	
▪ No conocido	0/2 (0%)	
Encapsulado^β		0,76
▪ Sí	2/33 (6,1%)	
▪ No	0/10 (0%)	
▪ No conocido	1/10 (10,0%)	
Grado de diferenciación		0,48
▪ I	0/10 (0%)	
▪ II	3/23 (13,0%)	
▪ III	0/15 (0%)	
▪ IV	0/2 (0%)	
▪ Necrosis tumoral	0/1 (0%)	
▪ No conocido	0/2 (0%)	
Variante fibrolamelar	0/2 (0%)	1,00

α: se excluye a los pacientes con margen de resección afecto

β: se excluye pacientes con variante fibrolamelar y anatomía patológica no conocida

Significación estadística p < 0,05

5.4.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras la resección hepática

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. No hallamos variables que influyan de manera independiente en el EPI en estos pacientes.

5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Al igual que en el apartado anterior, uniremos los grupos del ASB y RAS que serán analizados como un factor más dentro de las variables epidemiológicas. El número de pacientes trasplantados por CHC es de 69, de los cuales, fallecen durante el postoperatorio inmediato 5 pacientes (7,2%).

5.5.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La mortalidad postoperatoria es del 11,5% en el ASB vs 4,7% en el RAS ($p = 0,35$). Para conocer la influencia de la edad, se harán dos grupos, ≤ 60 o > 60 años. El EPI en ≤ 60 años es del 11,1% vs 3,0% en > 60 años ($p = 0,35$). El sexo no influye en la mortalidad postoperatoria ($p = 0,51$), ni la existencia de cardiopatía ($p = 0,57$), broncopatía ($p = 1,00$), diabetes mellitus ($p = 0,15$) ni otras patologías ($p = 0,67$) (Tabla 36).

Tabla 36. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas		
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)	p
Procedencia		0,35
▪ ASB	3/26 (11,5%)	
▪ RAS	2/43 (4,7%)	
Edad		0,35
▪ ≤ 60 años	4/36 (11,1%)	
▪ > 60 años	1/33 (3,0%)	
Sexo		0,51
▪ Hombre	4/60 (6,7%)	
▪ Mujer	1/9 (11,1%)	
Comorbilidad		
▪ Cardiopatía	0/12 (0%)	0,57
▪ Broncopatía	0/7 (0%)	1,00
▪ Diabetes	0/24 (0%)	0,15
▪ Otras	2/35 (5,7%)	0,67
Significación estadística $p < 0,05$		

La cirrosis no determina el EPI ($p = 1,00$), aunque influye su origen ($p = 0,01$). La mortalidad postoperatoria es más frecuente en cirrosis de origen vírico (19,0%) u origen vírico más enólico (6,7%) frente a etiología única etílica (0%). No influye el tipo de virus hepatotrofo implicado ($p = 0,18$). La presencia de sintomatología en el momento del diagnóstico del CHC no conlleva un aumento de mortalidad postoperatoria ($p = 0,59$) ni el motivo por el cual se llega al diagnóstico tumoral ($p = 0,16$) (Tabla 37). No influyen en el EPI la bilirrubina, la AFP ni la función hepática según la clasificación de Child-Pugh. Parece ser más importante para el EPI el MELD, que es del 3,5% en pacientes con MELD entre 6 – 14 y de 25,0% con MELD mayor ($p = 0,03$) (Tabla 37).

Tabla 37. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad de base y variables funcionales			
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)	p	
Cirrosis		1,00	
▪ Sí	5/68 (7,4%)		
▪ No	0/1 (0%)		
Tipo de Cirrosis^a		0,01	
▪ Etílica	0/32 (0%)		
▪ Vírica	4/21 (19,0%)		
▪ Etílica + vírica	1/15 (6,7%)		
Etiología vírica		0,05	
▪ Sí	5/37 (13,5%)		
▪ No	0/32 (0%)		
Agente viral implicado^b		0,18	
▪ VHB	2/16 (12,5%)		
▪ VHC	2/20 (10,0%)		
▪ VHB + VHC	1/1 (100%)		
Etiología enólica		0,03	
▪ Sí	1/47 (2,1%)		
▪ No	4/22 (18,2%)		
Participación del alcohol^c		0,32	
▪ Sólo	0/31 (0%)		
▪ Asociado a virus	1/15 (6,7%)		
Sintomatología al diagnóstico		0,59	
▪ Sí	2/17 (11,8%)		
▪ No	3/52 (5,8%)		
Motivo diagnóstico del CHC		0,16	
▪ Control hepatopatía	2/49 (4,1%)		
▪ Descompensación	2/14 (14,3%)		
▪ Síndrome constitucional	0/2 (0%)		
▪ Alteraciones analíticas	0/1 (0%)		
▪ Control otras patologías	0/1 (0%)		
▪ No conocido	1/2 (50,0%)		
Bilirrubina total		0,19	
▪ ≤ 1,2 mg/dl	1/35 (2,9%)		
▪ > 1,2 mg/dl	4/34 (11,8%)		
AFP		1,00	
▪ ≤ 200 ng/ml	4/53 (7,5%)		
▪ > 200 ng/ml	0/4 (0%)		
▪ No conocido	1/12 (7,2%)		
Child-Pugh		0,73	
▪ A	3/45 (6,7%)		

▪ B	2/2 (100%)	
▪ C	0/4 (0%)	
MELD		0,03
▪ 6 – 14	2/57 (3,5%)	
▪ ≥ 15	3/12 (25,0%)	
α: sólo se tienen en cuenta los pacientes con cirrosis		€: sólo pacientes con etiología enólica
β: sólo pacientes con etiología vírica		Significación estadística p < 0,05

5.5.2 Estudio de variables diagnósticas

5.5.2.1 Prueba diagnóstica

El EPI es del 6,5% cuando el diagnóstico se realiza con RM y/o TC y del 14,3% cuando no son determinantes estas pruebas (Tabla 38).

5.5.2.2 Tamaño tumoral

El EPI en lesiones ≤ 3 cm es del 2,3%, entre 3-5 cm del 18,2% y 0% en las > 5 cm (p = 0,06). El EPI no está relacionado con la suma del diámetro de todas las lesiones (p = 0,23) (Tabla 38).

5.5.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal

El EPI es del 0% en CHC incidentales, del 6,3% en los solitarios, del 11,1% cuando hay dos-tres y del 0% cuando hay > 3 nódulos (p = 0,68). El EPI tampoco está relacionado con la existencia de trombosis portal (p = 1,00) (Tabla 38).

Tabla 38. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico			
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)		p
Diagnóstico por RM y/o TC			0,42
▪ Sí	4/62 (6,5%)		
▪ No	1/7 (14,3%)		
Tamaño LOE mayor			0,06
▪ ≤ 3 cm	1/44 (2,3%)		
▪ 3-5 cm	4/22 (18,2%)		
▪ > 5 cm	0/3 (0%)		
Suma tamaño total de LOES			0,23
▪ ≤ 3 cm	1/36 (2,8%)		
▪ 3-5 cm	3/22 (13,6%)		
▪ > 5 cm	1/11 (9,1%)		
Focalidad			0,68
▪ No lesión radiológica	0/2 (0%)		
▪ Una	3/48 (6,3%)		
▪ Dos-tres	2/18 (11,1%)		
▪ Más de tres	0/1 (0%)		
Trombosis portal			1,00
▪ Sí	0/4 (0%)		
▪ No	5/65 (7,7%)		
Significación estadística p < 0,05			

5.5.3 Estudio variables previas al trasplante hepático

5.5.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

Se han formado dos grupos (≤ 20 días y > 20 días) para analizar la importancia de este período en los distintos parámetros a considerar en este estudio. Parece existir relación entre este tiempo y el EPI ($p = 0,03$), ya que cuando este tiempo es ≤ 20 días, el EPI es del 3,1%, cuando es > 20 días del 6,3% y cuando no es conocido, el EPI es del 40,0% (Tabla 39).

5.5.3.2 Evolución en lista de espera

Se han formado dos grupos con el período de tiempo desde la inclusión en LEQ del CHC hasta el TH (≤ 90 días y > 90 días) con el mismo objetivo. No influye este periodo en el EPI, que es del 7,9% cuando es ≤ 90 días y del 6,5% cuando es mayor (Tabla 39).

Creamos dos grupos con el tiempo de demora en realizar el primer tratamiento (≤ 60 días y > 60 días) con el mismo objetivo. Cuando es ≤ 60 días, el EPI es del 4,9%, cuando es superior del 4,3% y cuando no se conoce, es del 40,0% ($p = 0,04$, Tabla 39).

No influye en el EPI que el CHC exceda los CM ($p = 0,29$), la realización de tratamiento combinado ($p = 0,15$) y que éste se haya realizado con intención de downstaging ($p = 0,62$) (Tabla 39).

Tabla 39. Relación mortalidad postoperatoria con variables terapéuticas previas al trasplante hepático		
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días		0,03
▪ Sí	1/32 (3,1%)	
▪ No	2/32 (6,3%)	
▪ No conocido	2/5 (40,0%)	
Tiempo medio hasta TH ≤ 90 días		1,00
▪ Sí	3/38 (7,9%)	
▪ No	2/31 (6,5%)	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días		0,04
▪ Sí	2/41 (4,9%)	
▪ No	1/23 (4,3%)	
▪ No conocido	2/5 (40,0%)	
Excede Criterios de Milán		0,29
▪ Sí	2/15 (13,3%)	
▪ No	3/54 (5,6%)	
Tratamiento combinado		0,15
▪ Sí	5/44 (11,4%)	
▪ No	0/25 (0%)	
Intención de Downstaging ^a		0,62
▪ Sí	2/13 (15,4%)	
▪ No	3/31 (9,7%)	
^a : sólo pacientes que reciben tratamiento combinado		
Significación estadística $p < 0,05$		

5.5.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

El EPI es más frecuente en pacientes que reciben transfusión de hematíes durante el intraoperatorio (17,9% vs 0%, $p < 0,01$) y, dentro de éstos, los que reciben más de 4 concentrados (62,5% vs 0%, $p < 0,01$). La mortalidad postoperatoria es mayor cuando se transfunde plasma en el intraoperatorio (16,7% vs 0%, $p = 0,04$), sin objetivarse diferencia estadísticamente significativa con el número de unidades transfundidas. También es mayor el EPI cuando se transfunden plaquetas en este período (25,0% vs 1,9%, $p < 0,01$). No se alcanza un nivel estadísticamente significativo al tener en cuenta el número total de hemoderivados transfundidos (Tabla 40).

La morbilidad global no influye de manera significativa en la mortalidad postoperatoria, si bien en todos los EPI ha existido algún tipo de complicación. No parece influir la existencia de rechazo al injerto, con una mortalidad postoperatoria del 5,9% cuando hay algún tipo de rechazo frente al 7,7% cuando no lo hay ($p = 1,00$). No obstante, la mortalidad postoperatoria se ve aumentada con la aparición de una complicación quirúrgica (17,2% vs 0%, $p = 0,01$), así como con el tipo de complicación ($p = 0,01$), de manera que el EPI es del 25,0% tras una complicación biliar, del 40,0% tras un hemoperitoneo y del 66,7% tras una complicación vascular; no existe EPI tras la aparición de una colección intraabdominal o tras una complicación de la pared abdominal. La aparición de una complicación médica no influye en la mortalidad postoperatoria (Tabla 40).

La mortalidad postoperatoria inmediata es del 6,0% en pacientes cuya estancia hospitalaria es ≤ 25 días frente al 10,5% cuando la estancia es mayor ($p = 0,61$). El EPI es del 0% en pacientes que reingresan frente al 8,1% cuando no reingresan ($p = 1,00$) (Tabla 40).

Tabla 40. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias		
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)	p
Transfusión de hematíes		< 0,01
▪ Sí	5/28 (17,9%)	
▪ No	0/41 (0%)	
Transfusión de ≤ 4 concentrados de hematíes^α		< 0,01
▪ Sí	0/20 (0%)	
▪ No	5/8 (62,5%)	
Transfusión de plasma		0,04
▪ Sí	4/24 (16,7%)	
▪ No	1/45 (2,2%)	
Transfusión de ≤ 2 concentrados de plasma^β		0,28
▪ Sí	0/7 (0%)	
▪ No	4/17 (23,5%)	
Transfusión de plaquetas		< 0,01
▪ Sí	4/16 (25,0%)	
▪ No	1/53 (1,9%)	
Total hemoderivados ≤ 8 unidades[£]		0,15
▪ Sí	1/16 (6,3%)	
▪ No	4/14 (28,6%)	
Morbilidad		0,14
▪ Sí	5/42 (11,9%)	
▪ No	0/27 (0%)	
Rechazo		1,00
▪ Sí	1/17 (5,9%)	
▪ No	4/52 (7,7%)	
Complicación quirúrgica		0,01
▪ Sí	5/29 (17,2%)	
▪ No	0/40 (0%)	
Tipo de complicación quirúrgica^δ		0,01
▪ Biliar	1/4 (25,0%)	
▪ Hemoperitoneo	2/5 (40,0%)	
▪ Vascular	2/3 (66,7%)	
▪ Colección intraabdominal	0/4 (0%)	
▪ Complicación pared abdominal	0/13 (0%)	
Complicación médica		1,00
▪ Sí	2/32 (6,3%)	
▪ No	3/37 (8,1%)	
Estancia hospitalaria ≤ 25 días		0,61
▪ Sí	3/50 (6,0%)	
▪ No	2/19 (10,5%)	
Reingreso		1,00
▪ Sí	0/7 (0%)	
▪ No	5/62 (8,1%)	
α: sólo pacientes que reciben transfusión de hematíes		δ: sólo pacientes con complicación quirúrgica
β: sólo pacientes que reciben transfusión de plasma		Significación estadística p < 0,05
£: sólo pacientes que reciben transfusión		

5.5.5 Estudio de variables patológicas

5.5.5.1 *CHC incidental*

EL EPI tras el hallazgo de CHC incidental en la pieza de explante es del 0% frente al 7,5% cuando el CHC es conocido previamente ($p = 1,00$, Tabla 41).

5.5.5.2 *Tamaño lesión de mayor diámetro*

El EPI no está relacionado con el tamaño de la lesión de mayor diámetro ($p = 1,00$), con un EPI del 8,8% en lesiones ≤ 3 cm frente a un 0% en lesiones mayores (Tabla 41).

5.5.5.3 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

Tampoco influye en el EPI la suma de los diámetros de todas las lesiones ($p = 0,37$), que es del 10,9% cuando la suma es ≤ 3 cm frente a un 0% cuando es mayor (Tabla 41).

5.5.5.4 *Focalidad y satelitosis*

La mortalidad postoperatoria es del 8,9% en CHC solitarios vs 4,2% en multifocales ($p = 0,65$). En caso de existencia de satelitosis, el EPI es del 14,3% frente a un 6,5% cuando no existe ($p = 0,42$) (Tabla 41).

5.5.5.5 *Invasión vascular, ganglionar, CHC extrahepático y existencia de cápsula*

El EPI es del 0% cuando hay invasión vascular vs 7,9% cuando no hay ($p = 1,00$) y del 0% cuando existe trombosis portal vs 7,6% cuando no existe ($p = 1,00$). No influyen tampoco en la mortalidad postoperatoria la existencia de un CHC extrahepático en el momento del TH ni la presencia o no de cápsula en el CHC (Tabla 41).

5.5.5.6 *Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar*

El grado de diferenciación celular no influye en la mortalidad postoperatoria ($p = 0,80$) ni la existencia de la variante fibrolamelar ($p = 1,00$) (Tabla 41).

5.5.5.7 *Tratamiento downstaging y Criterios de Milán*

La mortalidad postoperatoria no está afectada ni por realización de un tratamiento downstaging efectivo frente a no realizarlo (16,7% vs 5,4%, $p = 0,21$) ni por la existencia de un CHC que sobrepase los CM (0% vs 8,3%, $p = 1,00$) (Tabla 41).

Tabla 41. Relación mortalidad postoperatoria con variables patológicas		
Variables	Éxito postoperatorio (5/69)	p
CHC incidental		1,00
▪ Sí	0/2 (0%)	
▪ No	5/67 (7,5%)	
Tamaño de LOE mayor		1,00
▪ ≤ 3 cm	5/57 (8,8%)	
▪ 3-5 cm	0/9 (0%)	
▪ > 5cm	0/3 (0%)	
Suma tamaño total de LOES		0,37
▪ ≤ 3 cm	5/46 (10,9%)	
▪ 3-5 cm	0/14 (0%)	
▪ > 5cm	0/9 (0%)	
Focalidad		0,65
▪ Solitario	4/45 (8,9%)	
▪ Multifocal	1/24 (4,2%)	
Satelitosis		0,42
▪ Sí	1/7 (14,3%)	
▪ No	4/62 (6,5%)	
Invasión Vascular		1,00
▪ Sí	0/6 (0%)	
▪ No	5/63 (7,9%)	
Trombosis portal		1,00
▪ Sí	0/3 (0%)	
▪ No	5/66 (7,6%)	
CHC extrahepático intraoperatorio		1,00
▪ Sí	0/1 (0%)	
▪ No	5/68 (7,4%)	
Encapsulado^a		0,58
▪ Sí	3/33 (9,1%)	
▪ No	0/17 (0%)	
▪ No conocido	2/18 (11,1%)	
Grado de diferenciación		0,80
▪ I	1/16 (6,3%)	
▪ II	2/18 (11,1%)	
▪ III	0/14 (0%)	
▪ IV	0/3 (0%)	
▪ Necrosis tumoral	2/15 (13,3%)	
▪ No conocido	0/2 (0%)	
Variante fibrolamelar	0/1 (0%)	1,00
Downstaging		0,21
▪ Efectivo	2/12 (16,7%)	
▪ No realizado	3/56 (5,4%)	
Excede Criterios de Milán		1,00
▪ Sí	0/9 (0%)	
▪ No	5/60 (8,3%)	
α: se excluye pacientes con la variante fibrolamelar		Significación estadística p < 0,05

5.5.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras el trasplante hepático

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. No hallamos variables que influyan de manera independiente en el EPI en estos pacientes.

5.6 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

Para analizar los factores que influyen en el éxito durante el periodo inmediato tras el procedimiento, uniremos ambos grupos (ASB y RAS) que serán analizados como un factor más dentro de las variables epidemiológicas. El número de pacientes sometidos a ablación por RF por CHC es de 68 (en 81 procedimientos), de los cuales, fallecen durante el postoperatorio inmediato 4 pacientes (4,9% del total de procedimientos).

5.6.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

El EPI es del 3,4% en el grupo ASB frente a un 7,7% el RAS ($p = 0,63$). En este caso, los grupos de edad son de ≤ 70 años y > 70 años, con un EPI en ≤ 70 años del 6,9% frente a un 5,1% en mayores ($p = 1,00$). En hombres, el EPI es del 5,6% frente al 7,1% en mujeres ($p = 1,00$). No hay una mayor mortalidad postoperatoria en pacientes cardiopatas ($p = 1,00$), broncopatas ($p = 0,18$), diabéticos ($p = 1,00$) ni en pacientes con otras enfermedades médicas ($p = 1,00$) (Tabla 42).

Tabla 42. Relación mortalidad postoperatoria con variables epidemiológicas			
	Variables	Éxito postoperatorio (4/68)	p
Procedencia			0,63
	▪ ASB	1/29 (3,4%)	
	▪ RAS	3/39 (7,7%)	
Edad			1,00
	▪ ≤ 70 años	2/29 (6,9%)	
	▪ > 70 años	2/39 (5,1%)	
Sexo			1,00
	▪ Hombre	3/54 (5,6%)	
	▪ Mujer	1/14 (7,1%)	
Comorbilidad			
	▪ Cardiopatía	1/18 (5,6%)	1,00
	▪ Broncopatía	2/14 (14,3%)	0,18
	▪ Diabetes	1/17 (5,9%)	1,00
	▪ Otras	3/43 (7,0%)	1,00
Significación estadística $p < 0,05$			

La existencia de cirrosis no conlleva un aumento del EPI de manera estadísticamente significativa (6,1% vs 0%) ni tampoco el origen de la misma (Tabla 43).

El EPI en pacientes sintomáticos al diagnóstico tumoral es del 9,1% frente al 5,3% cuando están asintomáticos ($p = 0,51$). No determina el EPI el motivo por el que se

diagnostica el CHC, aunque el EPI es más frecuente cuando el diagnóstico es durante los controles de la hepatopatía de base (6,0%) o cuando existe síndrome constitucional (16,7%) ($p = 0,71$). El nivel de bilirrubina no influye en el EPI ni la AFP ni la función hepática medida con la clasificación de Child-Pugh (Tabla 43).

Tabla 43. Relación mortalidad postoperatoria con enfermedad hepática de base y variables funcionales		
Variables	Éxito postoperatorio (4/68)	p
Cirrosis		1,00
▪ Sí	4/66 (6,1%)	
▪ No	0/2 (0%)	
Tipo de Cirrosis^a		0,42
▪ Etílica	0/20 (0%)	
▪ Vírica	3/28 (10,7%)	
▪ Etílica + vírica	1/11 (9,1%)	
▪ Hemocromatosis	0/7 (0%)	
Sintomatología al diagnóstico		0,51
▪ Sí	1/11 (9,1%)	
▪ No	3/57 (5,3%)	
Motivo diagnóstico del CHC		0,71
▪ Control hepatopatía	3/50 (6,0%)	
▪ Descompensación	0/4 (0%)	
▪ Síndrome constitucional	1/6 (16,7%)	
▪ Alteraciones analíticas	0/2 (0%)	
▪ Dolor abdominal	0/1 (0%)	
▪ Control otras patologías	0/5 (0%)	
Bilirrubina total		0,31
▪ $\leq 1,2$ mg/dl	3/42 (7,1%)	
▪ $> 1,2$ mg/dl	0/17 (0%)	
▪ No conocido	1/9 (11,1%)	
AFP		1,00
▪ ≤ 200 ng/ml	4/59 (6,8%)	
▪ > 200 ng/ml	0/3 (0%)	
▪ No conocido	0/6 (0%)	
Child-Pugh		1,00
▪ A	4/60 (6,7%)	
▪ B	0/8 (0%)	

^a: sólo se tienen en cuenta los pacientes con cirrosis Significación estadística $p < 0,05$

5.6.2 Estudio de variables diagnósticas

5.6.2.1 Prueba diagnóstica

El método diagnóstico no influye en la mortalidad postoperatoria, con un EPI del 6,6% cuando el diagnóstico se realiza con RM y/o TC frente a un 0% cuando no son determinantes estas pruebas ($p = 1,00$, Tabla 44).

5.6.2.2 *Tamaño tumoral*

El EPI es del 5,5% en lesiones ≤ 3 cm, del 8,3% entre 3-5 cm y del 0% en > 5 cm ($p = 0,58$). Al tener en cuenta la suma de todas las lesiones, el EPI es del 6,5% en sumas ≤ 3 cm, del 6,3% entre 3-5 cm y del 0% en > 5 cm ($p = 1,00$) (Tabla 44).

5.6.2.3 *Focalidad tumoral*

La mortalidad postoperatoria es del 7,0% en CHC únicos frente al 0% en multinodulares ($p = 1,00$, Tabla 44). La existencia de trombosis portal al diagnóstico del CHC tampoco influye en el EPI ($p = 1,00$, Tabla 44).

Tabla 44. Relación mortalidad postoperatoria con variables de diagnóstico radiológico		
Variables	Éxito postoperatorio (4/68)	p
Diagnóstico por RM y/o TC		1,00
▪ Sí	4/61 (6,6%)	
▪ No	0/7 (0%)	
Tamaño LOE mayor		0,58
▪ ≤ 3 cm	3/55 (5,5%)	
▪ 3-5 cm	1/12 (8,3%)	
▪ > 5 cm	0/1 (0%)	
Suma tamaño total de LOES		1,00
▪ ≤ 3 cm	3/46 (6,5%)	
▪ 3-5 cm	1/16 (6,3%)	
▪ > 5 cm	0/6 (0%)	
Focalidad		1,00
▪ Una	4/57 (7,0%)	
▪ Dos-tres	0/11 (0%)	
Trombosis portal		1,00
▪ Sí	4/65 (6,2%)	
▪ No	0/3 (0%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.6.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia

5.6.3.1 *Tiempo hasta presentación en comité de tumores*

En este caso, los grupos formados son de ≤ 25 días y > 25 días, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos respecto al EPI (Tabla 45).

5.6.3.2 *Evolución en lista de espera*

De la misma manera, los grupos formados respecto al tiempo desde la presentación en comité hasta la ablación por RF son ≤ 80 días y > 80 días y no existe diferencias estadísticamente significativas entre ambos respecto al EPI (Tabla 45).

Asimismo, los grupos constituidos para conocer la influencia del tiempo trascurrido hasta el primer tratamiento son de ≤ 60 días y > 60 días y tampoco existe diferencias estadísticamente significativas entre ambos respecto al EPI (Tabla 45).

La realización de un tratamiento combinado sobre el mismo CHC no conlleva un aumento del EPI (0% vs 7,4%, $p = 0,54$, Tabla 45).

Tabla 45. Relación mortalidad postoperatoria con variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia		
Variables	Éxito postoperatorio (4/68)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 25 días		1,00
▪ Sí	3/42 (7,1%)	
▪ No	1/26 (3,8%)	
Tiempo medio hasta RF ≤ 80 días		1,00
▪ Sí	3/41 (7,3%)	
▪ No	1/27 (3,7%)	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días		0,32
▪ Sí	3/31 (9,7%)	
▪ No	1/37 (2,7%)	
Tratamiento combinado		0,57
▪ Sí	0/14 (0%)	
▪ No	4/54 (7,4%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.6.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Para analizar la influencia de las variables operatorias y postoperatorias en EPI, tendremos en cuenta el número total de procedimientos realizados (81).

El EPI según la técnica de ablación por RF empleada es del 7,1% en la percutánea, del 3,9% en la abierta y del 0% en la laparoscopia ($p = 0,65$, Tabla 46).

El EPI es del 19,0% ante la aparición de morbilidad postoperatoria frente al 0% cuando no hay ($p < 0,01$) y del 25,0% cuando existe insuficiencia hepática en este período frente al 2,7% cuando no la hay ($p = 0,04$). La presencia de una complicación quirúrgica conlleva un EPI del 16,7% frente al 2,9% cuando no existe ($p = 0,10$) y llega hasta el 50,0% en casos en los que existe perforación de víscera hueca ($p = 0,15$). La aparición de complicaciones médicas incrementa el EPI (33,3% vs 2,7%, $p = 0,02$), llegando hasta el 100% en casos de complicaciones respiratorias ($p = 0,06$). La estancia hospitalaria no influye en el EPI, si bien la mortalidad postoperatoria es del 22,2% en los casos de reingreso frente al 2,8% cuando no reingresan ($p = 0,06$) (Tabla 46).

Tabla 46. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias		
Variables	Éxito postoperatorio (4/81)	p
Vía de abordaje		0,65
▪ Percutánea	2/28 (7,1%)	
▪ Abierta	2/51 (3,9%)	
▪ Laparoscópica	0/2 (0%)	
Morbilidad		< 0,01
▪ Sí	4/21 (19,0%)	
▪ No	0/60 (0%)	
Insuficiencia hepática		0,04
▪ Sí	2/8 (25,0%)	
▪ No	2/73 (2,7%)	
Complicación quirúrgica		0,10
▪ Sí	2/12 (16,7%)	
▪ No	2/67 (2,9%)	
Tipo de complicación quirúrgica ^α		0,15
▪ Biliar	0/1 (0%)	
▪ Hemoperitoneo	0/1 (0%)	
▪ Perforación víscera hueca	1/2 (50,0%)	
▪ Complicación pared abdominal	0/7 (0%)	
▪ Otras	1/1 (100%)	
Complicación médica		0,02
▪ Sí	2/6 (33,3%)	
▪ No	2/75 (2,7%)	
Tipo de complicación médica ^β		0,06
▪ Respiratoria	2/2 (100%)	
▪ Renal	0/1 (0%)	
▪ Otras	0/3 (0%)	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días		1,00
▪ Sí	3/49 (6,1%)	
▪ No	1/32 (3,1%)	
Reingreso		0,06
▪ Sí	2/9 (22,2%)	
▪ No	2/71 (2,8%)	
^α : sólo se incluyen pacientes con complicaciones quirúrgicas Significación estadística p < 0,05 ^β : sólo se incluyen pacientes con complicaciones médicas		

5.6.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad durante el postoperatorio inmediato tras la ablación por radiofrecuencia

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. No hallamos variables que influyan de manera independiente en el EPI en estos pacientes.

5.7 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

Para analizar la SG y las causas que influyen en ella, uniremos ambos grupos (ASB y RAS) consiguiendo tener una visión general de la SG en pacientes resecados por CHC a nivel de la Comunidad de Extremadura. No obstante, ambos grupos serán analizados como un factor independiente dentro del estudio de variables epidemiológicas.

El seguimiento medio de los 52 pacientes que sobreviven a la cirugía es de $37,93 \pm 32,18$ meses, fallecen 23 pacientes (44,23%) durante este período, permaneciendo vivos al final del estudio 29 pacientes (55,76%).

Para el estudio de la SG, excluirémos los EPI (3 pacientes). El tiempo de supervivencia media es de $67,63 \pm 8,02$ meses (IC95%: 51,90-83,36), con una SG al año, tres años y cinco años de 89,6%, 66,5% y 44,8%, respectivamente (Figura 33).

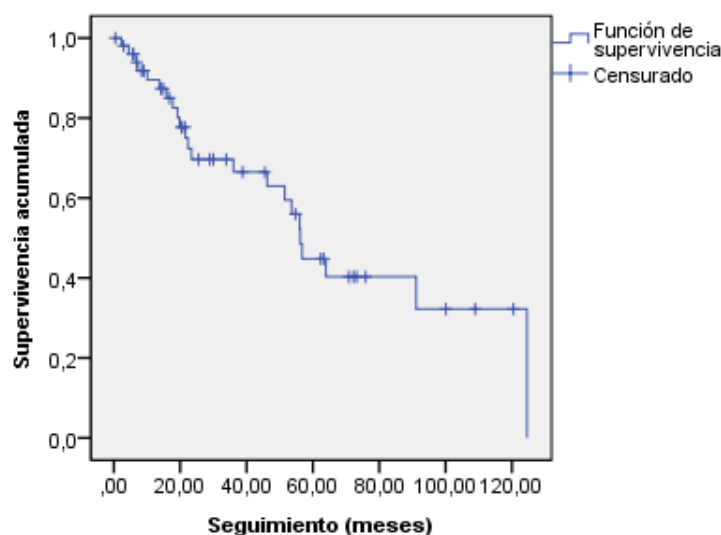


Figura 33. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a resección hepática

5.7.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

El grupo ASB tiene una supervivencia media de $73,85 \pm 17,72$ meses (con una SG al año, tres años y cinco años de 100%, 61,9% y 46,4%, respectivamente) frente al grupo RAS que es de $63,72 \pm 8,47$ meses (con una SG al año, tres años y cinco años de 85,6%, 68,3% y 44,4%, respectivamente) ($p = 0,65$, Tabla 47).

Los pacientes con > 65 años presentan una supervivencia media $57,33 \pm 8,91$ meses frente a $72,97 \pm 11,94$ meses de los pacientes mayores ($p = 0,49$, Figura 34). La

supervivencia media en el sexo masculino es de $67,67 \pm 8,20$ meses frente al femenino de $56,06 \pm 20,69$ meses ($p = 0,58$). La existencia de una enfermedad basal tampoco influyó en la SG (Tabla 47).

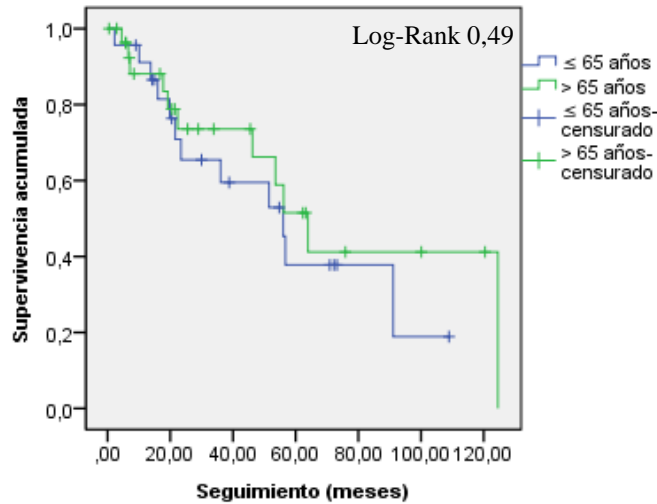


Figura 34. Supervivencia actuarial según la edad de los pacientes resecados

Tabla 47. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año [†]	3º año [†]	5º año [†]	p ^x
Área de procedencia					0,65
▪ ASB	73,85 ± 17,72	100	61,9	46,4	
▪ RAS	63,72 ± 8,47	85,6	68,3	44,4	
Edad					0,49
▪ ≤ 65 años	57,33 ± 8,91	91,1	65,5	37,8	
▪ > 65 años	72,97 ± 11,94	88,1	73,6	51,5	
Sexo					0,58
▪ Hombre	67,67 ± 8,20	87,1	69,4	48,1	
▪ Mujer	56,06 ± 20,69	100,0	48,6	24,3	
Cardiopatía					0,85
▪ Sí	60,69 ± 13,66	90,0	64,3	48,2	
▪ No	67,04 ± 9,28	89,1	66,5	43,5	
Broncopatía					0,96
▪ Sí	63,46 ± 13,51	90,9	64,9	64,9	
▪ No	69,75 ± 9,20	89,1	66,3	40,4	
Diabetes					0,17
▪ Sí	47,75 ± 8,76	87,8	62,6	31,3	
▪ No	76,95 ± 10,01	90,5	68,2	49,6	
Otras enfermedades					0,73
▪ Sí	66,13 ± 8,88	89,6	66,5	43,3	
▪ No	52,55 ± 8,97	90,0	66,7	50,0	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^x: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
[†]: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

Los pacientes con hepatopatía presentan una supervivencia media de $71,99 \pm 10,16$ meses frente a $61,59 \pm 10,73$ meses de aquéllos no hepatópatas ($p = 0,47$). Los cirróticos

tienen una supervivencia media de $76,94 \pm 11,82$ meses y los no cirróticos de $60,20 \pm 10,37$ meses ($p = 0,20$). No existe tampoco diferencia significativa en cuanto a la etiología de la cirrosis, si bien la SG se ve mermada en aquellos casos en los que están implicados a la vez el alcohol y la etiología vírica ($53,56 \pm 37,56$ meses), así como en aquéllos donde existe hemocromatosis ($56,01 \pm 0$ meses), respecto a cuando sólo el alcohol ($80,47 \pm 17,00$ meses) o los virus hepatotropos ($72,39 \pm 17,98$ meses) son los responsables por separado (Tabla 48).

Entre los pacientes sin cirrosis, la supervivencia media es de $61,59 \pm 10,73$ meses en pacientes con hígado sano, $48,34 \pm 22,61$ meses cuando existe una hepatitis crónica y de $56,72 \pm 0$ meses cuando existe hemocromatosis ($p = 0,78$, Tabla 48).

Atendiendo a la etiología vírica de la cirrosis, la supervivencia media es de $68,55 \pm 13,85$ meses cuando la etiología es vírica frente al $75,58 \pm 14,28$ meses cuando no está implicado un virus hepatotropo ($p = 0,39$, Figura 35). Dentro de la etiología vírica, la supervivencia del VHC es de $72,39 \pm 17,98$ meses frente a $53,56 \pm 37,56$ meses del VHB ($p = 0,58$) (Tabla 48).

La supervivencia media es de $72,71 \pm 14,02$ meses cuando el alcohol está implicado en la etiología de la cirrosis frente a $70,19 \pm 15,56$ meses cuando no lo está ($p = 0,54$, Figura 36). Cuando sólo es el alcohol el agente etiológico, la supervivencia es de $80,47 \pm 17,00$ meses versus a cuando actúa asociado a algún virus hepatotropo que es de $53,56 \pm 37,56$ meses ($p = 0,17$) (Tabla 48).

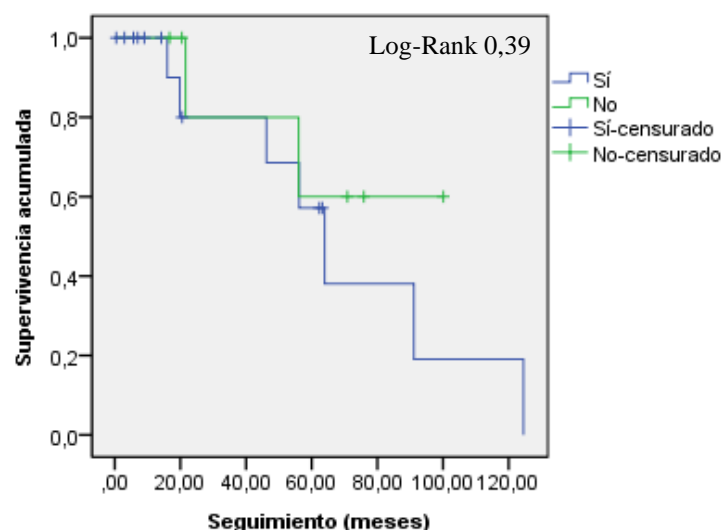


Figura 35. Supervivencia actuarial según la existencia o no de etiología vírica

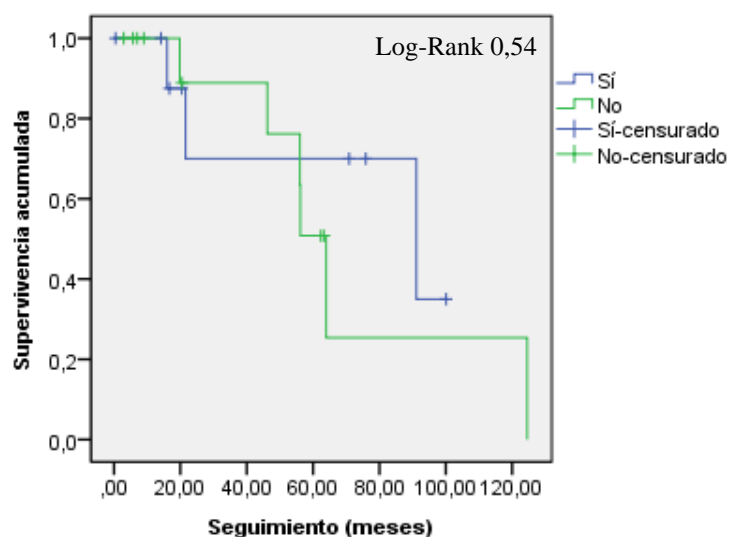


Figura 36. Supervivencia actuarial según la existencia o no de etiología enólica

La existencia de sintomatología en el momento del diagnóstico tumoral presenta una supervivencia de $53,42 \pm 13,32$ meses vs $70,29 \pm 9,23$ meses cuando no existe ($p = 0,54$). La SG se ve influenciada por el motivo que propició el diagnóstico del CHC ($p = 0,06$), obteniendo la mayor supervivencia si el diagnóstico es a partir de alteraciones en las enzimas de lisis hepáticas ($106,77 \pm 21,72$ meses) y la menor si es por descompensación hidrópica ($13,76 \pm 0$ meses). La bilirrubina total no influye en la supervivencia actuarial ($p = 0,97$). La supervivencia ante la existencia de una $AFP \leq 200$ ng/dl es de $60,59 \pm 7,41$ meses frente a $20,21 \pm 7,31$ meses cuando mayor ($p < 0,01$, Figura 37), mientras que en pacientes con Child-Pugh A es de $69,78 \pm 8,36$ meses vs $35,66 \pm 15,85$ meses con grado B ($p = 0,14$) (Tabla 48).

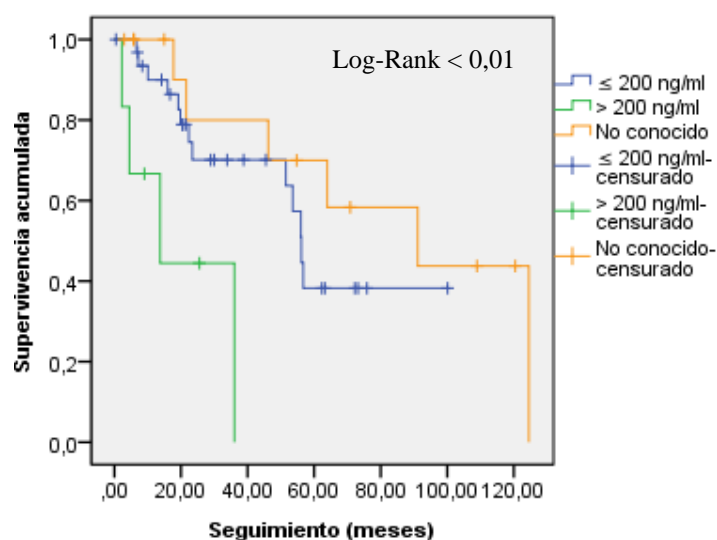


Figura 37. Supervivencia actuarial según el nivel de AFP al diagnóstico del CHC

Tabla 48. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales					
Variables	Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^χ
Enfermedad hepática					0,47
▪ Sí	71,99 ± 10,16	96,3	76,6	49,2	
▪ No	61,59 ± 10,73	82,5	54,8	43,8	
Cirrosis					0,20
▪ Sí	76,94 ± 11,82	100	80,5	58,6	
▪ No	60,20 ± 10,37	82,2	56,6	34,0	
Tipo de Cirrosis^α					0,40
▪ Etílica	80,47 ± 17,00	100	75,0	75,0	
▪ Vírica	72,39 ± 17,98	100	87,5	58,3	
▪ Etílica + vírica	53,56 ± 37,56	100	50,0	50,0	
▪ Hemocromatosis	56,01 ± 0	100	100	0	
No cirrosis^β					0,78
▪ Hígado sano	61,59 ± 10,73	82,5	54,8	43,8	
▪ Hepatitis vírica	48,34 ± 22,61	75,0	50,0	25,0	
▪ Hemocromatosis	56,72 ± 0	100	100	0	
Etiología vírica^α					0,39
▪ Sí	68,55 ± 13,85	100	80,0	57,1	
▪ No	75,58 ± 14,28	100	80,0	60,0	
Agente viral implicado^ε					0,58
▪ VHB	53,56 ± 37,56	100	50,0	50,0	
▪ VHC	72,39 ± 17,98	100	87,5	58,3	
Etiología enólica^α					0,54
▪ Sí	72,71 ± 14,02	100	70,0	70,0	
▪ No	70,19 ± 15,56	100	88,9	50,8	
Participación del alcohol^ε					0,17
▪ Sólo	80,47 ± 17,00	100	75,0	75,0	
▪ Asociado a virus	53,56 ± 37,56	100	50,0	50,0	
Sintomatología al diagnóstico					0,54
▪ Sí	53,42 ± 13,32	91,7	48,9	48,9	
▪ No	70,29 ± 9,23	89,0	71,7	43,7	
Motivo diagnóstico del CHC					0,06
▪ Controles hepatopatía	56,91 ± 8,69	88,7	81,3	40,6	
▪ Descompensación	13,76 ± 0	100	0	0	
▪ Síndrome constitucional	19,22 ± 3,99	80,0	0	0	
▪ Alteraciones analíticas	106,77 ± 21,72	100	100	75,0	
▪ Dolor abdominal	77,58 ± 17,13	100	80,0	80,0	
▪ Control otras patologías	57,82 ± 14,03	87,5	48,6	32,4	
Bilirrubina total					0,97
▪ ≤ 1,2 mg/dl	66,36 ± 9,37	89,7	63,6	42,7	
▪ > 1,2 mg/dl	72,09 ± 18,35	100	80,0	40,0	
▪ No conocido	56,89 ± 22,22	66,7	66,7	66,7	
AFP					< 0,01
▪ ≤ 200 ng/ml	60,59 ± 7,41	90,0	70,1	38,2	
▪ > 200 ng/ml	20,21 ± 7,31	66,7	0	0	
▪ No conocido	83,78 ± 14,87	100	80,0	70,0	
Child-Pugh					0,14
▪ A	69,78 ± 8,36	89,1	67,3	47,9	
▪ B	35,66 ± 15,85	100	50,0	0	

*: valor medio ± desviación standard en meses
 ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
 α: sólo pacientes con cirrosis
 β: sólo pacientes no cirróticos
 ε: sólo pacientes con etiología vírica
 £: sólo pacientes con etiología enólica
 p^χ: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.7.2 Estudio de variables diagnósticas

5.7.2.1 Prueba diagnóstica

Cuando el CHC es diagnosticado por RM y/o TC, la supervivencia es de $59,51 \pm 7,23$ meses vs $71,40 \pm 12,50$ meses cuando estas pruebas no son concluyentes ($p = 0,87$, Tabla 49).

5.7.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La supervivencia media en lesiones radiológicas ≤ 3 cm es de $53,33 \pm 4,17$ meses, entre 3-5 cm de $70,63 \pm 15,07$ meses y > 5 cm de $56,15 \pm 10,25$ meses ($p = 0,28$). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 49).

5.7.2.3 Suma de diámetros de todas las lesiones

Respecto a la suma de todas las lesiones radiológicas, la supervivencia media cuando es ≤ 3 cm es de $53,05 \pm 4,38$ meses, entre 3-5 cm $84,45 \pm 15,25$ meses y > 5 cm $52,28 \pm 9,55$ meses ($p = 0,35$). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 49).

5.7.2.4 Focalidad tumoral

Respecto a la focalidad tumoral, la supervivencia media en pacientes que tienen una lesión tumoral es de $69,33 \pm 8,46$ meses vs $37,02 \pm 13,17$ meses cuando el tumor es multifocal ($p = 0,48$, Tabla 49).

5.7.2.5 Enfermedad a distancia

Si bien no existió diferencia significativa, sí que existe una menor supervivencia en aquellos pacientes intervenidos con metástasis pulmonar respecto a cuando no existe ($23,39 \pm 0$ meses vs $68,92 \pm 8,14$, Tabla 49).

Tabla 49. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año^o	3º año^o	5º año^o	p^x
Diagnóstico por RM y/o TC					0,87
▪ Sí	59,51 ± 7,23	88,3	79,2	43,2	
▪ No	71,40 ± 12,50	90,9	54,0	47,3	
Tamaño LOE mayor					0,28
▪ ≤ 3 cm	53,33 ± 4,17	100	91,7	30,6	
▪ 3-5 cm	70,63 ± 15,07	92,9	59,1	50,6	
▪ > 5 cm	56,15 ± 10,25	78,9	52,4	43,6	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,86
▪ Sí	53,33 ± 4,17	100	91,7	30,6	
▪ No	68,04 ± 9,92	85,0	56,5	47,4	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,67
▪ Sí	69,40 ± 9,79	96,3	75,0	46,2	
▪ No	58,44 ± 10,64	77,8	55,9	46,6	
Suma tamaño total de LOES					0,35
▪ ≤ 3 cm	53,05 ± 4,38	90,9	90,9	30,3	
▪ 3-5 cm	84,45 ± 15,25	92,9	75,0	64,3	
▪ > 5 cm	52,28 ± 9,55	81,0	46,7	38,9	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,97
▪ Sí	53,05 ± 4,38	100	90,9	30,3	
▪ No	69,20 ± 9,86	85,8	57,7	48,4	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,21
▪ Sí	74,25 ± 10,12	96,0	82,5	50,8	
▪ No	52,28 ± 9,55	81,0	54,5	38,9	
Focalidad					0,48
▪ Solitario	69,33 ± 8,46	88,1	70,5	46,2	
▪ Multifocal	37,02 ± 13,17	100	30,0	30,0	
Enfermedad a distancia pulmonar					0,27
▪ Sí	23,39 ± 0	100	0	0	
▪ No	68,92 ± 8,14	89,4	68,4	46,1	
*: valor medio ± desviación standard en meses p ^x : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.7.3 Estudio de variables previas a la resección hepática

5.7.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

Cuando este tiempo es ≤ 20 días la supervivencia media es de 61,73 ± 9,37 meses, de 71,81 ± 13,54 meses cuando es > 20 días y, cuando no se conoce, de 60,90 ± 18,05 meses (p = 0,93, Tabla 50).

5.7.3.2 Evolución en lista de espera

Cuando el tiempo hasta la realización de la RH es ≤ 70 días, la supervivencia es de 71,74 ± 9,29 meses, de 64,44 ± 17,60 meses si es mayor y, cuando no es conocido, de 41,05 ± 9,08 meses (p = 0,29). Cuando el tiempo hasta la realización del primer tratamiento es ≤ 60 días, la supervivencia es de 76,38 ± 9,41 meses, de 57,82 ± 15,89 si es mayor y, cuando no es conocido, de 41,05 ± 9,08 meses (p = 0,12) (Tabla 50).

La supervivencia en CHC que no cumplen los CM es de $50,65 \pm 9,23$ meses vs $76,93 \pm 10,26$ meses cuando los cumplen ($p = 0,11$), mientras que es de $19,81 \pm 0,31$ meses cuando precisan un tratamiento combinado vs $69,56 \pm 8,27$ meses cuando no lo precisan ($p = 0,21$, Figura 38) (Tabla 50)

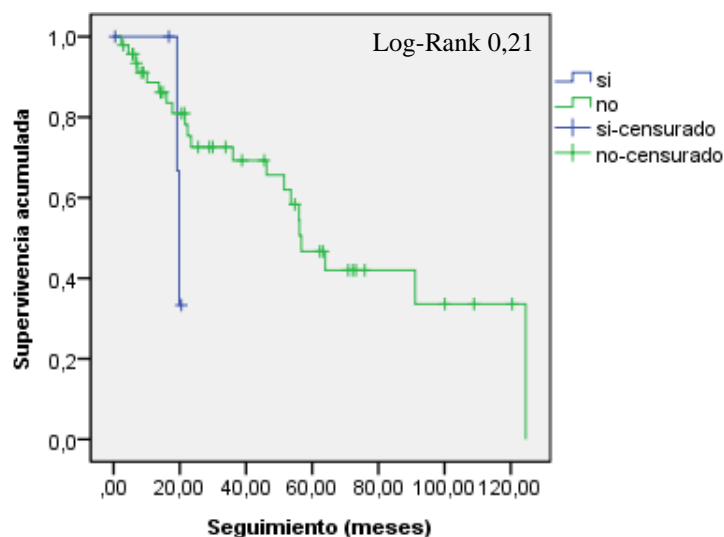


Figura 38. Supervivencia actuarial según ha recibido o no tratamiento combinado

Tabla 50. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a la resección hepática					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días					0,93
▪ Sí	61,73 ± 9,37	96,4	61,7	46,2	
▪ No	71,81 ± 13,54	78,0	72,0	51,4	
▪ No conocido	60,90 ± 18,05	100	75,0	25,0	
Tiempo medio hasta RH ≤ 70 días					0,29
▪ Sí	71,74 ± 9,29	96,6	65,6	49,2	
▪ No	64,44 ± 17,60	75,3	75,3	56,5	
▪ No conocido	41,05 ± 9,08	100	66,7	0	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,12
▪ Sí	76,38 ± 9,41	100	70,7	53,0	
▪ No	57,82 ± 15,89	73,0	65,7	49,3	
▪ No conocido	41,05 ± 9,08	100	66,7	0	
Excede Criterios de Milán					0,11
▪ Sí	50,65 ± 9,23	81,8	44,4	37,0	
▪ No	76,93 ± 10,26	95,8	86,5	53,2	
Tratamiento combinado					0,21
▪ Sí	19,81 ± 0,31	100	33,3		
▪ No	69,56 ± 8,27	88,6	69,3	46,7	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^z : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.7.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

La supervivencia en pacientes que no reciben transfusión de hematíes durante la cirugía es de $69,98 \pm 8,46$ meses vs $36,35 \pm 11,35$ meses cuando la reciben ($p = 0,31$) y dentro de los pacientes que se transfunden, no existe diferencias según reciban \leq o $>$ dos concentrados de hematíes (Tabla 51).

Dependiendo del tipo de RH que se lleva a cabo, vamos a objetivar diferencias en cuanto a la supervivencia actuarial, si bien no son significativas ($p = 0,16$, Figura 39). Así, la supervivencia media en pacientes sometidos a segmentectomía es de $79,11 \pm 11,76$ meses, con una supervivencia actuarial al año, tres años y cinco años de 88,7%, 79,4% y 48,1%, respectivamente. En pacientes sometidos a resección mayor, la supervivencia media es de $34,70 \pm 8,52$ meses, con una SG al año, tres años y cinco años de 77,8%, 35,6% y 17,8%, respectivamente. Por último, en pacientes sometidos a resección atípica, la supervivencia media es de $60,99 \pm 11,70$ meses, con supervivencias al año, tres años y cinco años de 100%, 61,4% y 51,1%, respectivamente (Tabla 51).

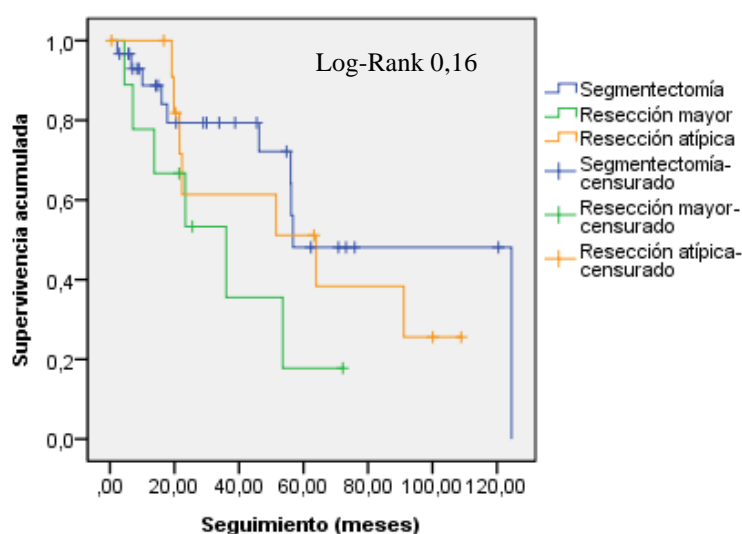


Figura 39. Supervivencia actuarial según tipo de resección hepática

La maniobra de Pringle va a influir de manera significativa en la SG, de forma que en pacientes en los que se realiza dicha maniobra, la supervivencia media es de $17,19 \pm 4,53$ meses frente a los que no se les realiza que es $71,21 \pm 10,38$ meses ($p = 0,02$, Tabla 51 y Figura 40).

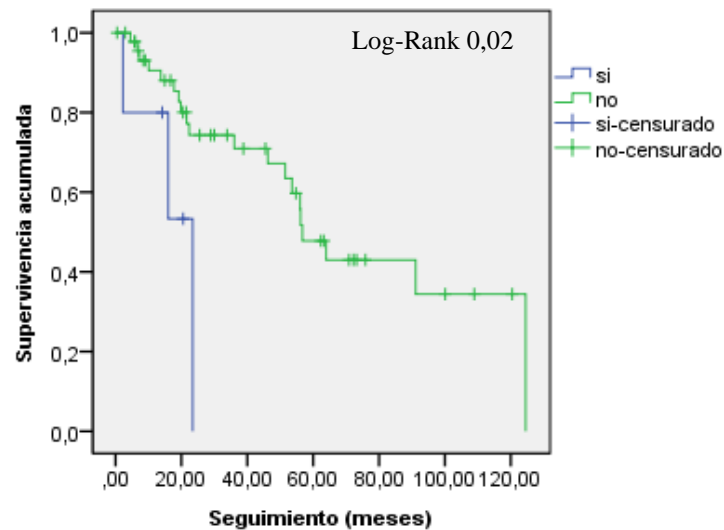


Figura 40. Supervivencia actuarial según la realización de la Maniobra de Pringle

La morbilidad en el postoperatorio no influye en la SG ($p = 0,32$), aunque cuando se presenta insuficiencia hepática, la supervivencia media de $29,08 \pm 11,50$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 60,0%, 60,0% y 0%, respectivamente) frente a la no existencia que es de $71,09 \pm 8,37$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 92,8%, 68,0% y 48,4%, respectivamente) ($p = 0,01$, Figura 41) (Tabla 51).

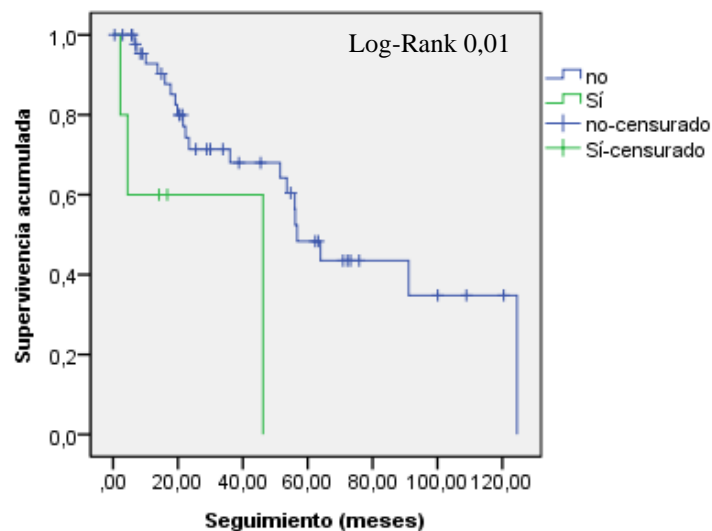


Figura 41. Supervivencia actuarial según la existencia de insuficiencia hepática durante el postoperatorio inmediato

No influye la aparición de complicación quirúrgica ($p = 0,69$) ni el tipo de la misma ($p = 0,89$), si bien ante una complicación de pared abdominal la supervivencia es de $88,32 \pm 22,70$ meses, $46,68 \pm 11,55$ meses ante una complicación biliar y $47,52 \pm 14,21$ meses

en colección intraabdominal. La existencia de complicación médica conlleva una supervivencia de $51,92 \pm 15,88$ meses vs $71,50 \pm 8,58$ meses cuando no existe ($p = 0,08$). No repercute de manera significativa ni la estancia hospitalaria ($p = 0,59$) ni la tasa de reingreso ($p = 0,73$) (Tabla 51).

Tabla 51. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias					
Variables	Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^α
Transfusión de hematíes					0,31
▪ Sí	36,35 ± 11,35	100	25,0	25,0	
▪ No	69,98 ± 8,46	88,6	72,0	47,1	
Nº concentrados de hematíes ≤ 2^α					
▪ Sí	36,44 ± 15,14	100	33,3	33,3	0,91
▪ No	36,07 ± 0	100	0	0	
Tipo de resección					0,16
▪ Segmentectomía	79,11 ± 11,76	88,7	79,4	48,1	
▪ Resección mayor	34,70 ± 8,52	77,8	35,6	17,8	
▪ Resección atípica	60,99 ± 11,70	100	61,4	51,1	
Maniobra de Pringle					0,02
▪ Sí	17,19 ± 4,53	80,0	0	0	
▪ No	71,12 ± 8,32	90,5	70,9	47,8	
Morbilidad					0,32
▪ Sí	59,19 ± 12,22	77,0	56,5	35,3	
▪ No	71,21 ± 10,38	96,7	72,1	51,0	
Insuficiencia hepática					0,01
▪ Sí	29,08 ± 11,50	60,0	60,0	0	
▪ No	71,09 ± 8,37	92,8	68,0	48,4	
Complicación quirúrgica					0,69
▪ Sí	71,25 ± 14,11	90,9	63,6	45,5	
▪ No	64,48 ± 9,54	89,4	67,8	43,9	
Tipo de complicación quirúrgica^β					0,89
▪ Fístula biliar	46,68 ± 11,55	80,0	60,0	40,0	
▪ Colección intraabdominal	47,52 ± 14,21	100	75,0	50,0	
▪ Complicación pared abdominal	88,32 ± 22,70	100	100	50,0	
Complicación médica					0,08
▪ Sí	51,92 ± 15,88	59,8	49,9	29,9	
▪ No	71,50 ± 8,58	97,0	72,2	50,3	
Estancia hospitalaria ≤ 8 días					0,59
▪ Sí	63,85 ± 8,13	96,8	70,2	49,7	
▪ No	64,22 ± 13,71	75,0	60,0	37,5	
Reingreso					0,73
▪ Sí	48,16 ± 10,11	88,9	51,9	51,9	
▪ No	65,34 ± 8,72	90,0	70,6	41,1	
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo pacientes con complicación quirúrgica			
∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		p ^α : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
α: sólo pacientes que se transfunden					

5.7.5 Estudio de variables patológicas

5.7.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La supervivencia en LOE de mayor tamaño ≤ 3 cm es de $53,15 \pm 4,89$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 100%, 94,6% y 36,3%, respectivamente), entre 3-5 cm de $95,26 \pm 12,32$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 100%, 88,9% y 76,2%, respectivamente) y con > 5 cm de $55,00 \pm 12,82$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 75,9%, 41,1% y 32,9%, respectivamente) ($p = 0,04$, Figura 42). No hallamos diferencias al colocar el punto de corte en los 3 cm, aunque si lo colocamos en 5 cm, la supervivencia en ≤ 5 cm es de $77,93 \pm 9,02$ meses frente a $55,00 \pm 12,82$ meses cuando es mayor ($p = 0,03$) (Tabla 52).

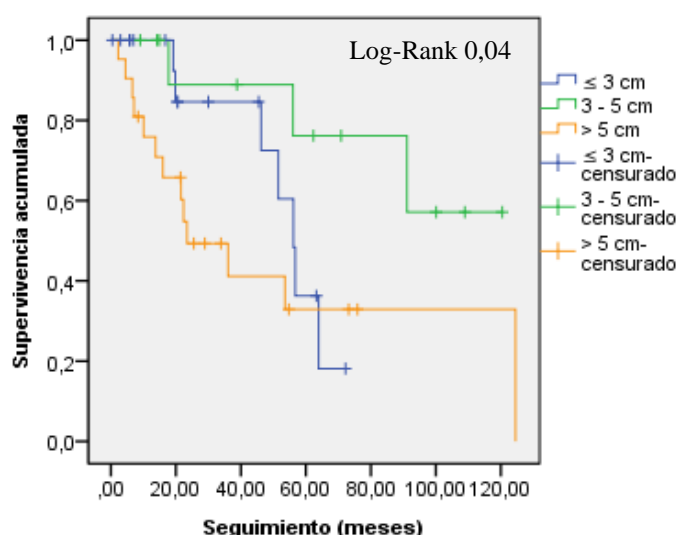


Figura 42. Supervivencia actuarial según tamaño de LOE de mayor diámetro en estudio patológico

5.7.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones

La supervivencia cuando la suma de todas las lesiones es ≤ 3 cm es de $55,93 \pm 4,44$ meses, entre 3-5 cm de $87,72 \pm 13,20$ meses y > 5 cm de $55,00 \pm 12,82$ meses ($p = 0,07$). No influye en la supervivencia un punto de corte en 3 cm, aunque si lo colocamos en 5 cm, la supervivencia en ≤ 5 cm es de $77,93 \pm 9,02$ meses y cuando es mayor es de $55,00 \pm 12,82$ meses ($p = 0,03$) (Tabla 52).

5.7.5.3 Focalidad y satelitos

El CHC solitario presenta una supervivencia media de $71,29 \pm 8,48$ meses vs $28,44 \pm 11,10$ meses el multinodular ($p = 0,06$, Figura 43). La existencia de satelitos conlleva

una supervivencia de $31,20 \pm 9,22$ meses vs $71,72 \pm 8,57$ meses cuando no está presente ($p = 0,06$, Figura 44) (Tabla 52).

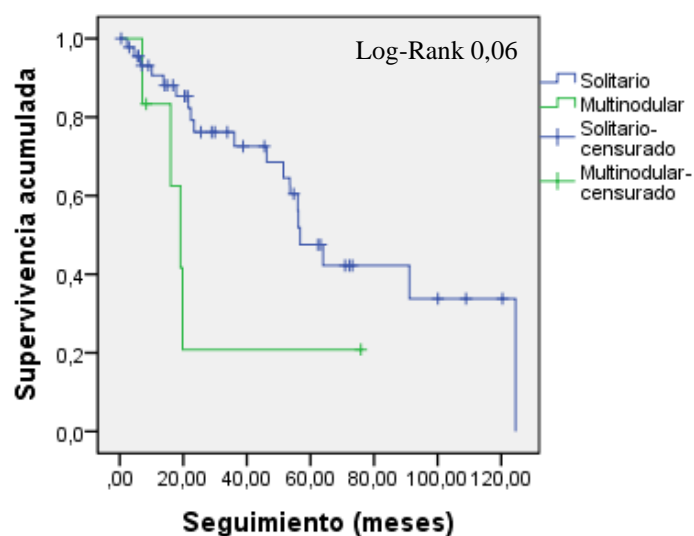


Figura 43. Supervivencia actuarial según la focalidad del CHC

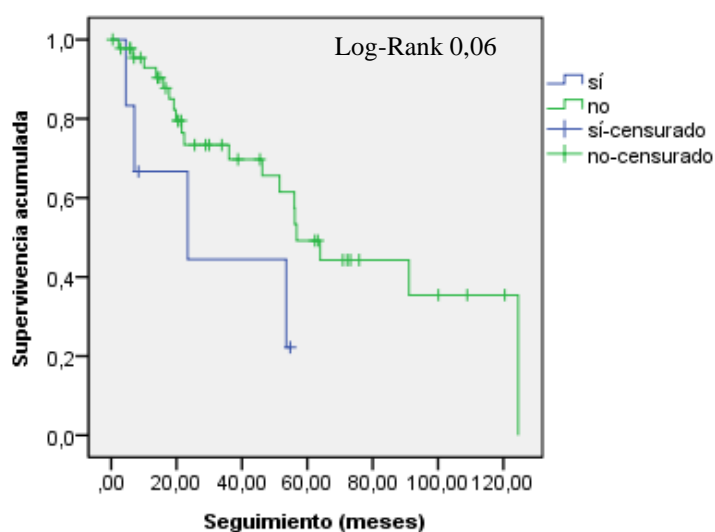


Figura 44. Supervivencia actuarial según la existencia de satelitosis

5.7.5.4 Invasión vascular, ganglionar y CHC extrahepático

La supervivencia media ante invasión vascular es de $73,39 \pm 21,39$ meses vs $66,52 \pm 7,98$ meses cuando no existe ($p = 0,78$) y, cuando está presente, la supervivencia es de $84,50 \pm 46,20$ meses cuando la invasión es macrovascular vs $41,48 \pm 12,57$ meses cuando es microvascular ($p = 0,79$). La supervivencia es cuando no hay invasión ganglionar, $68,92 \pm 8,14$ meses vs $23,39 \pm 0$ meses, aunque esta diferencia no es significativa.

Idénticos resultados a los obtenidos en casos de invasión ganglionar se objetivan si existe CHC extrahepático (Tabla 52).

Tabla 52. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (I)					
Variables	Supervivencia*	1º año^o	3º año^o	5º año^o	p^x
Tamaño LOE mayor					0,04
▪ ≤ 3 cm	53,15 ± 4,89	100	94,6	36,3	
▪ 3-5 cm	95,26 ± 12,32	100	88,9	76,2	
▪ > 5 cm	55,00 ± 12,82	75,9	41,1	32,9	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,98
▪ Sí	53,15 ± 4,89	100	94,6	36,3	
▪ No	69,35 ± 10,16	84,6	58,6	48,4	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,03
▪ Sí	77,93 ± 9,02	100	86,4	55,5	
▪ No	55,00 ± 12,82	75,9	41,1	32,9	
Suma tamaño total de LOES					0,07
▪ ≤ 3 cm	55,93 ± 4,44	100	91,7	39,3	
▪ 3-5 cm	87,72 ± 13,20	100	80,0	68,6	
▪ > 5 cm	55,00 ± 12,82	75,9	41,1	32,9	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,70
▪ Sí	55,93 ± 4,44	100	91,7	39,3	
▪ No	67,60 ± 9,95	85,1	56,6	46,7	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,03
▪ Sí	77,93 ± 9,02	100	86,4	55,5	
▪ No	55,00 ± 12,82	75,9	41,1	32,9	
Focalidad					0,06
▪ Solitario	71,29 ± 8,48	90,6	72,6	47,5	
▪ Multinodular	28,44 ± 11,10	83,3	20,8	20,8	
Satelitosis					0,06
▪ Sí	31,20 ± 9,22	66,7	22,2		
▪ No	71,72 ± 8,57	92,9	69,7	49,2	
Invasión vascular					0,78
▪ Sí	73,39 ± 21,39	78,8	54,0	54,0	
▪ No	66,52 ± 7,98	97,6	69,9	44,3	
Tipo de invasión vascular^a					0,79
▪ Microscópica	41,48 ± 12,57	83,3	44,4	44,4	
▪ Macroscópica	84,50 ± 46,20	66,7	66,7	66,7	
Invasión ganglionar					0,27
▪ Sí	23,39 ± 0	100	0		
▪ No	68,92 ± 8,14	89,4	68,4	46,1	
CHC extrahepático					0,27
▪ Sí	23,39 ± 0	100	0		
▪ No	68,92 ± 8,14	89,4	68,4	46,1	
Excede los Criterios de Milán					0,04
▪ Sí	55,00 ± 12,82	75,9	41,1	32,9	
▪ No	75,63 ± 9,21	100	85,7	52,7	
*: valor medio ± desviación standard en meses α: sólo se incluyen CHC con invasión vascular					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier p ^x : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.7.5.5 Criterios de Milán

La supervivencia es de 75,63 ± 9,21 meses cuando el CHC cumple los CM frente a 55,00 ± 12,82 meses cuando no los cumple, con supervivencias al año, tres años y cinco años de 100% vs 75,9%, 85,7% vs 41,1% y 52,7% vs 32,9%, respectivamente (Tabla 52).

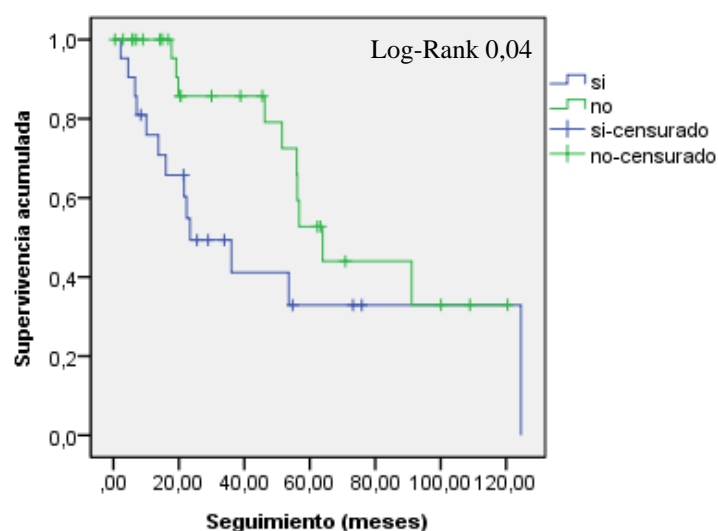


Figura 45. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán

5.7.5.6 Existencia de cápsula

La existencia de cápsula en el CHC conlleva una supervivencia de $86,39 \pm 11,40$ meses vs $29,33 \pm 5,85$ meses cuando no existe ($p = 0,06$, Tabla 53 y Figura 46).

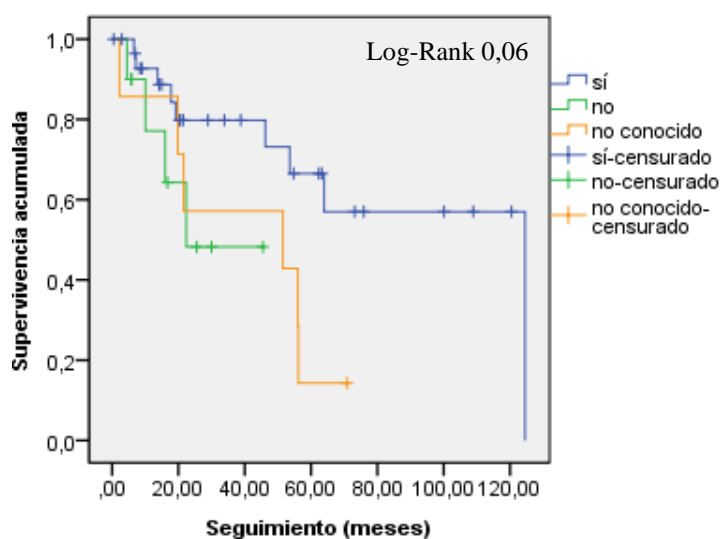


Figura 46. Supervivencia actuarial según la existencia de cápsula en el CHC

5.7.5.7 Distancia al borde de resección

La supervivencia media cuando no existe afectación del borde de resección hepático es de $69,87 \pm 8,27$ meses frente a cuando está afectado el borde de resección hepático que es de $25,94 \pm 3,24$ meses ($p = 0,26$, Figura 47). No influye la distancia del tumor al margen libre de resección, ya que en pacientes con un margen $\leq 0,5$ cm la supervivencia media es de $73,12 \pm 10,53$ meses y si es mayor, de $65,19 \pm 11,81$ meses ($p = 0,67$) (Tabla 53).

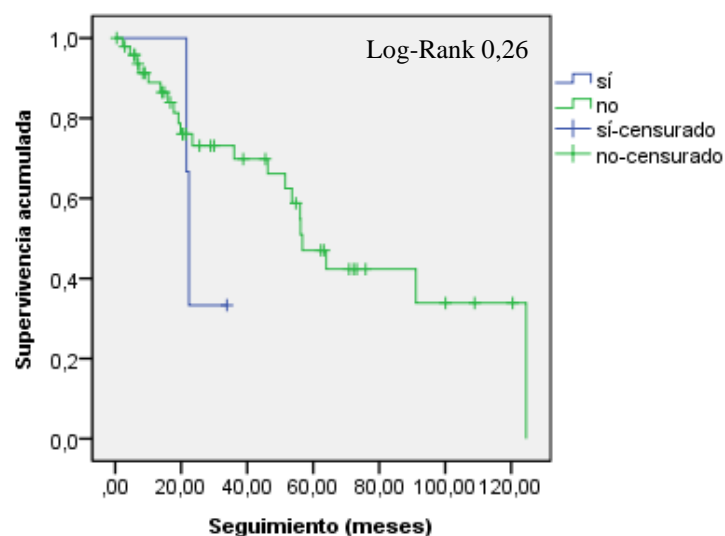


Figura 47. Supervivencia actuarial según afectación del borde hepático de resección

5.7.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

La supervivencia en el grado I es de $66,12 \pm 15,50$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 90,0%, 70,0% y 35,0%, respectivamente), en el grado II de $78,02 \pm 13,83$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 89,5%, 74,6% y 49,7%, respectivamente), en el grado III de $54,18 \pm 7,61$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 92,9%, 72,4% y 72,4%, respectivamente) y en el grado IV de $10,18 \pm 3,58$ meses (SG al año y tres años de 50,0% y 0%, respectivamente) ($p < 0,01$, Figura 48). La existencia de variante fibrolamelar conlleva una SG de $29,73 \pm 6,34$ meses vs $72,42 \pm 8,88$ meses en el resto de CHC, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,17$) (Tabla 53).

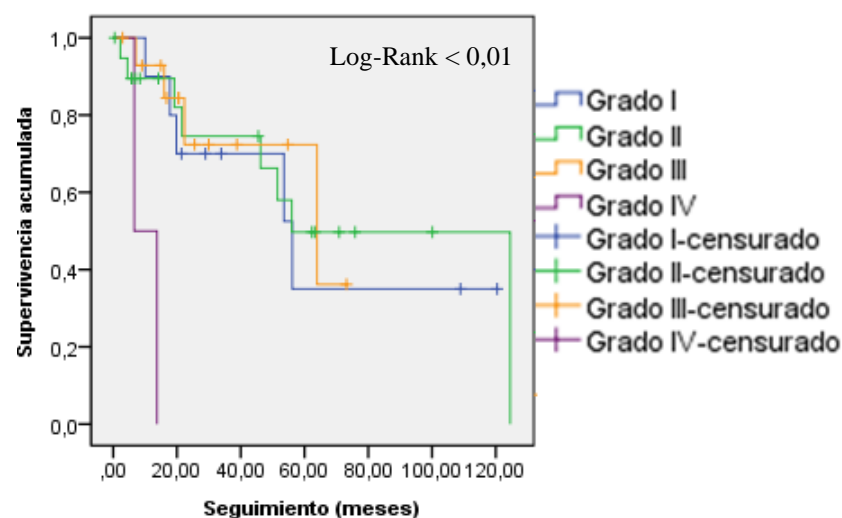


Figura 48. Supervivencia actuarial según grado de diferenciación celular

Tabla 53. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (II)					
Variables	Supervivencia*	1º año^o	3º año^o	5º año^o	p^x
CHC encapsulado^a					0,06
▪ Sí	86,39 ± 11,40	92,7	79,8	66,5	
▪ No	29,33 ± 5,85	77,1	48,2		
▪ No conocido	39,75 ± 8,77	85,7	57,1	14,3	
Contacto borde resección					0,26
▪ Sí	25,94 ± 3,24	100	33,3		
▪ No	69,87 ± 8,27	88,9	73,1	47,0	
Distancia al borde ≤ 0,5 cm^β					0,67
▪ Sí	73,12 ± 10,53	87,2	72,6	51,6	
▪ No	65,19 ± 11,81	91,7	69,8	52,4	
▪ No especificado	54,78 ± 1,23	100	100	0	
Grado diferenciación celular^α					< 0,01
▪ I	66,12 ± 15,50	90,0	70,0	35,0	
▪ II	78,02 ± 13,83	89,5	74,6	49,7	
▪ III	54,18 ± 7,61	92,9	72,4	72,4	
▪ IV	10,18 ± 3,58	50,0	0	0	
Grado diferenciación celular por grupos^α					0,71
▪ I-II	73,62 ± 10,67	89,1	71,8	44,2	
▪ III-IV	48,47 ± 7,63	87,5	62,9	62,9	
CHC fibrolamelar^ε					0,17
▪ Sí	29,73 ± 6,34	100	0	0	
▪ No	72,42 ± 8,88	88,6	69,4	48,8	

*: valor medio ± desviación standard en meses
 o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
 α: se excluye la variante fibrolamelar, tumores con necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida
 β: se excluyen los pacientes con bordes afectos
 ε: se excluye los tumores con necrosis tumoral y con anatomía patológica desconocida
 p^x: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.7.6 Estudio de variables de seguimiento

La existencia de recidiva conlleva una menor supervivencia media ($59,35 \pm 9,04$ meses vs $80,37 \pm 8,51$ meses), con una supervivencia al año, tres años y cinco años de 89,9% vs 89,6%, 60,9% vs 82,2% y 33,5% vs 82,2%, respectivamente, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,11$). Tampoco conlleva significación estadística la localización de la recidiva, aunque esta supervivencia es mayor en caso de que la recidiva se encuentre sólo a nivel hepático ($64,55 \pm 10,06$ meses) respecto a que se halle a nivel extrahepático ($19,72 \pm 5,17$ meses) o mixto ($29,73 \pm 6,34$ meses). El momento de aparición de la recidiva influye de manera directa en la SG ($p < 0,01$, Figura 49), con una supervivencia media de $21,28 \pm 3,06$ meses si la recidiva es durante el primer año tras la cirugía (SG al año y tres años de 77,9% y 23,4%, respectivamente) frente a una supervivencia media de $82,58 \pm 10,51$ meses si la recidiva es posterior (SG al año, tres años y cinco años de 100%, 93,3% y 51,3%, respectivamente) (Tabla 54).

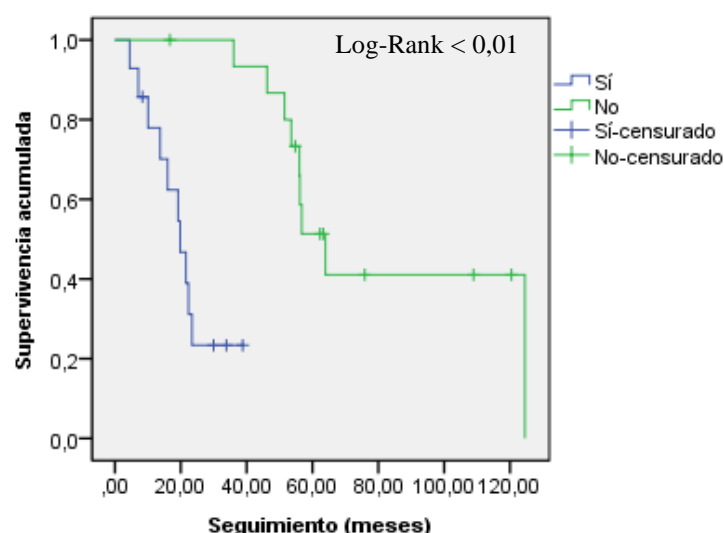


Figura 49. Supervivencia actuarial según aparezca recidiva tumoral durante el primer año tras la cirugía

La supervivencia en aquellos pacientes cuya recidiva recibe un tratamiento curativo o con QETA es de $83,82 \pm 12,78$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 100%, 92,3% y 57,5%, respectivamente) frente a cuando reciben sorafenib o tratamiento sintomático que es de $32,14 \pm 5,61$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 83,9%, 31,5%, 10,5%, respectivamente) ($p < 0,01$, Figura 50). Si bien hay una mayor SG cuando la recidiva es sometida a tratamiento curativo ($90,43 \pm 13,11$ meses) frente al tratamiento con QETA ($70,54 \pm 22,19$ meses), esta diferencia no es significativa ($p = 0,71$) (Tabla 54).

Según la causa del éxito, la supervivencia para los pacientes que fallecen por empeoramiento de su hepatopatía es de $63,39 \pm 61,12$ meses, de $38,49 \pm 26,51$ meses por otras causas médicas y de $32,11 \pm 4,74$ meses por recidiva tumoral ($p = 0,42$, Tabla 54).

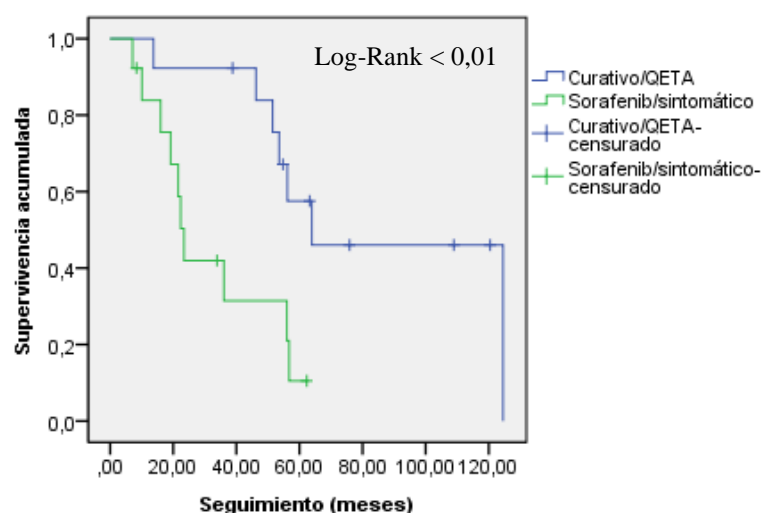


Figura 50. Supervivencia actuarial según el tratamiento que haya recibido la recidiva tumoral

Tabla 54. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento						
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ	
Recidiva					0,11	
▪ Sí	59,35 ± 9,04	89,9	60,9	33,5		
▪ No	80,37 ± 8,51	89,6	82,2	82,2		
Lugar de recidiva^α					0,23	
▪ Hepática	64,55 ± 10,06	91,3	69,6	38,3		
▪ Extrahepática	19,72 ± 5,17	75,0				
▪ Mixta	29,73 ± 6,34	100	0			
Tratamiento de la recidiva^α					< 0,01	
▪ Sí ^β	83,82 ± 12,78	100	92,3	57,5		
▪ No ^ε	32,14 ± 5,61	83,9	31,5	10,5		
Tipo tratamiento de la recidiva^α					0,71	
▪ Curativo	90,43 ± 13,11	100	100	57,1		
▪ QETA	70,54 ± 22,19	100	80,0	60,0		
Tiempo hasta recidiva^α					< 0,01	
▪ ≤ 1 año	21,28 ± 3,06	77,9	23,4			
▪ > 1 año	82,58 ± 10,51	100	93,3	51,3		
Causa de éxitus tardío[£]					0,42	
▪ Recidiva CHC	32,11 ± 4,74	83,3	44,4	5,6		
▪ Hepatopatía	63,39 ± 61,12	50,0	50,0	50,0		
▪ Otras causas	38,49 ± 26,51	66,7	33,3	33,3		

*: valor medio ± desviación standard en meses
 δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
 β: tratamiento curativo o QETA
 ε: tratamiento con sorafenib o sintomático
 α: sólo los pacientes con recidiva
 £: sólo los pacientes que han fallecido
 p^χ: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.7.7 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras la resección hepática

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante de la SG mediante una regresión de Cox. Hemos hallado que los factores de riesgo que actúan de manera independiente en la SG son la existencia de insuficiencia hepática durante el postoperatorio inmediato con un HR de 24,15 ($p = 0,001$, IC95%: 3,643-160,178) y la aparición de recidiva durante el primer año tras la resección con una HR 10,99 ($p = 0,006$, IC95%: 1,996-60,509).

5.8 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Al igual que se ha hecho para analizar la SG en los pacientes resecados, se ha unificado los pacientes sometidos a TH en un grupo para así tener una visión global a nivel de la Comunidad de Extremadura sobre la SG de los pacientes con CHC sometidos a TH. No

obstante, ambos grupos se analizarán como factores independientes dentro de las variables epidemiológicas.

El seguimiento medio de los 64 pacientes que sobreviven al trasplante es de $36,14 \pm 25,43$ meses, fallecen 19 pacientes (29,68%) durante este período, permaneciendo vivos al final del estudio 45 pacientes (70,31%).

Para el estudio de la SG, excluirémos los EPI (5 pacientes). El tiempo de supervivencia media es de $71,78 \pm 6,58$ meses (IC95%: 58,87-84,69), con una SG al año, tres años y cinco años de 88,5%, 70,7% y 65,2%, respectivamente (Figura 51).

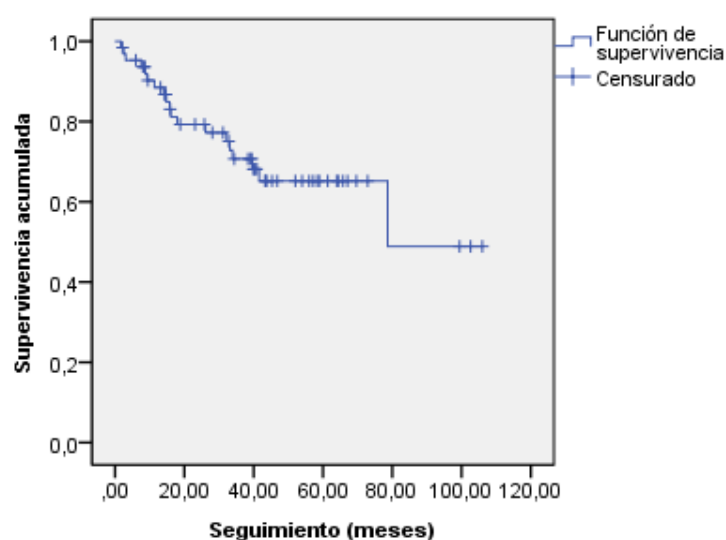


Figura 51. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a trasplante hepático

5.8.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La supervivencia media en el grupo ASB es de $61,07 \pm 8,99$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 95,2%, 66,0% y 52,8%, respectivamente) frente al grupo RAS que es de $80,49 \pm 6,94$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 84,7%, 72,7% y 72,7%, respectivamente) ($p = 0,37$, Tabla 55). Los pacientes con una edad ≤ 60 años presentan una supervivencia de $77,10 \pm 7,97$ meses frente a $57,70 \pm 6,07$ meses en mayores ($p = 0,62$, Figura 52). La supervivencia media en hombres es de $71,03 \pm 7,42$ meses frente a $69,46 \pm 10,02$ meses en mujeres ($p = 0,84$). No afecta a la SG la existencia de cardiopatía, broncopatía, diabetes ni otras enfermedades médicas (Tabla 55).

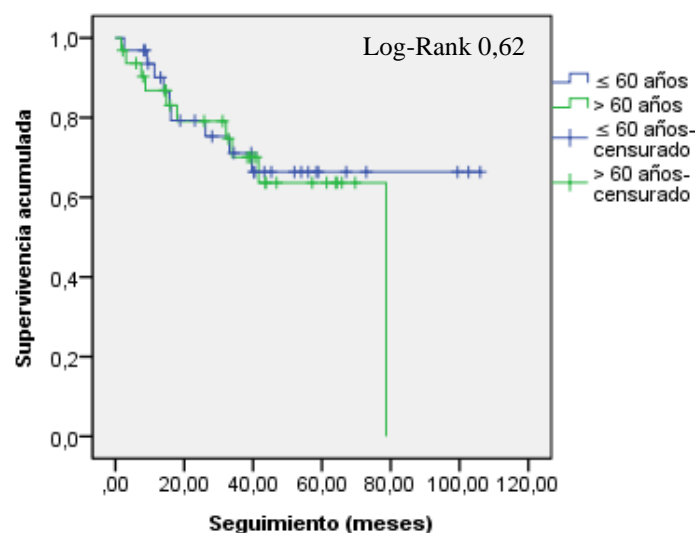


Figura 52. Supervivencia actuarial según la edad de los pacientes trasplantados

Tabla 55. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Área de procedencia					0,37
▪ ASB	61,07 ± 8,99	95,2	66,0	52,8	
▪ RAS	80,49 ± 6,94	84,7	72,7	72,7	
Edad					0,62
▪ ≤ 60 años	77,10 ± 7,97	90,1	71,1	66,4	
▪ > 60 años	57,70 ± 6,07	86,8	70,0	63,7	
Sexo					0,84
▪ Hombre	71,03 ± 7,42	90,7	72,5	66,1	
▪ Mujer	69,46 ± 10,02	87,5	60,0	60,0	
Cardiopatía					0,25
▪ Sí	41,84 ± 7,45	81,8	60,6	45,5	
▪ No	74,67 ± 7,07	89,8	72,8	69,2	
Broncopatía					0,25
▪ Sí	53,38 ± 13,29	83,3	83,3	50,0	
▪ No	78,39 ± 5,99	89,0	68,7	68,7	
Diabetes					0,28
▪ Sí	83,71 ± 8,58	95,7	78,6	72,1	
▪ No	65,20 ± 7,69	84,5	66,3	61,6	
Otras enfermedades					0,34
▪ Sí	63,36 ± 5,44	90,3	79,9	75,4	
▪ No	67,63 ± 8,84	90,1	60,5	53,8	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

El origen de la cirrosis no influye en la SG ($p = 0,83$, Tabla 56 y Figura 53), de forma que la supervivencia media en pacientes cuyo origen de la cirrosis es etílico es de $75,20 \pm 8,32$ meses, de origen vírico de $69,27 \pm 10,87$ meses y cuando el origen es etílico y vírico es de $64,92 \pm 8,10$ meses.

La supervivencia en la cirrosis vírica es de $70,21 \pm 8,17$ meses respecto a cuando no está implicado un virus ($75,20 \pm 8,32$ meses) ($p = 0,98$). Dentro de la cirrosis vírica, la supervivencia media en infección por VHC es de $76,68 \pm 9,99$ meses frente a la infección por VHB que es de $60,43 \pm 11,87$ meses ($p = 0,20$) (Tabla 56).

La implicación del alcohol en la etiología de la cirrosis no conlleva una modificación en la SG (supervivencia media cuando está implicado de $69,40 \pm 8,53$ meses frente a $69,27 \pm 10,87$ meses cuando no lo está). Dentro de los pacientes donde el alcohol participa en el origen de la cirrosis, la supervivencia media es de $73,79 \pm 8,60$ meses cuando el alcohol es el único agente etiológico respecto a cuando está asociado a algún virus hepatotrope que es de $64,92 \pm 8,10$ meses ($p = 0,64$) (Tabla 56).

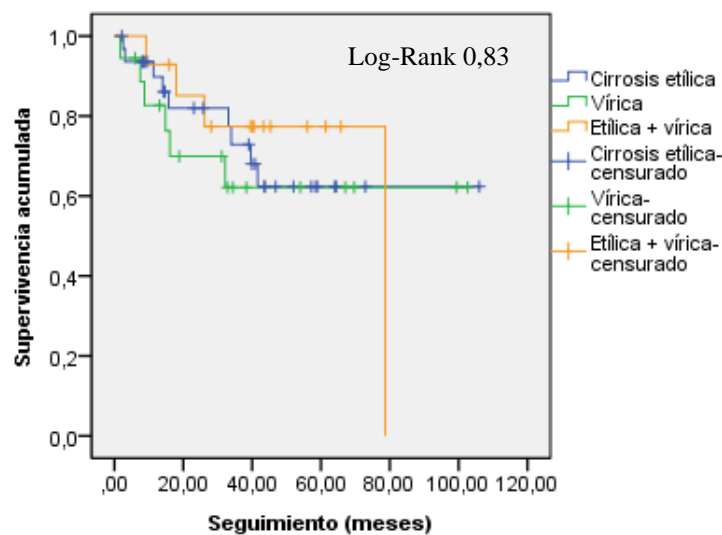


Figura 53. Supervivencia actuarial según la etiología de la cirrosis

La presencia de sintomatología al diagnóstico del CHC conlleva una supervivencia de $53,75 \pm 6,72$ meses vs $69,88 \pm 7,33$ meses cuando no hay clínica ($p = 0,66$). Tampoco merma de manera significativa la SG el motivo que propició el diagnóstico de CHC, así la supervivencia media cuando se diagnostica dentro de los protocolos de screening es de $69,72 \pm 7,35$ meses frente a $56,74 \pm 6,54$ meses cuando el diagnóstico se produce por una descompensación de la hepatopatía de base o por síndrome constitucional ($p = 0,41$) (Tabla 56).

Los pacientes con una bilirrubina total $> 1,2$ mg/dl presentan una supervivencia media de $79,84 \pm 8,48$ meses frente a $63,38 \pm 8,23$ meses cuando es menor ($p = 0,41$). El nivel de AFP al diagnóstico tumoral no merma la supervivencia ni tampoco la función hepática según la clasificación Child-Pugh (grado A de $64,24 \pm 7,47$ meses vs grado B o C de

77,85 ± 9,61 meses, (p = 0,58). En cuanto al MELD, en pacientes con un MELD entre 6-14, la supervivencia media está en 68,88 ± 6,95 meses, mientras que en un MELD ≥ 15, la supervivencia media está en 76,39 ± 14,03 meses (p = 0,81) (Tabla 56).

Tabla 56. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Tipo de Cirrosis^α					0,83
▪ Etlíca	75,20 ± 8,32	89,8	72,9	62,3	
▪ Vírica	69,27 ± 10,87	82,6	62,2	62,2	
▪ Etlíca + vírica	64,92 ± 8,10	92,9	77,4	77,4	
Etiología vírica					0,98
▪ Sí	70,21 ± 8,17	87,2	69,1	69,1	
▪ No	75,20 ± 8,32	89,8	72,9	62,3	
Agente viral implicado^β					0,20
▪ VHB	60,43 ± 11,87	78,6	53,9	53,9	
▪ VHC	76,68 ± 9,99	94,1	81,1	81,1	
Etiología enólica					0,61
▪ Sí	69,40 ± 8,53	90,7	74,2	67,0	
▪ No	69,27 ± 10,87	82,6	62,2	62,2	
Participación del alcohol^ε					0,64
▪ Sólo	73,79 ± 8,60	89,4	71,7	60,5	
▪ Asociado a virus	64,92 ± 8,10	92,9	77,4	77,4	
Sintomatología al diagnóstico					0,66
▪ Sí	53,75 ± 6,72	92,9	71,4	71,4	
▪ No	69,88 ± 7,33	87,1	69,7	61,7	
Motivo diagnóstico del CHC					0,41
▪ Controles hepatopatía	69,72 ± 7,35	86,9	69,6	61,5	
▪ Descompensación o Síndrome constitucional	56,74 ± 6,54	92,3	76,9	76,9	
Bilirrubina total					0,41
▪ ≤ 1,2 mg/dl	63,38 ± 8,23	91,0	64,3	59,8	
▪ > 1,2 mg/dl	79,84 ± 8,48	85,3	77,1	70,7	
AFP					0,83
▪ ≤ 200 ng/ml	69,82 ± 7,73	85,2	69,3	65,7	
▪ > 200 ng/ml	78,25 ± 18,30	100	75,0	75,0	
▪ No conocido	55,57 ± 6,77	100	76,2	63,5	
Child-Pugh					0,58
▪ A	64,24 ± 7,47	87,4	67,8	63,5	
▪ B o C	77,85 ± 9,61	90,4	75,0	67,5	
MELD					0,81
▪ 6 - 14	68,88 ± 6,95	90,6	68,9	65,6	
▪ ≥ 15	76,39 ± 14,03	77,8	77,8	64,8	
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo se incluye pacientes con etiología vírica			
δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		ε: sólo se incluye pacientes con etiología enólica			
α: sólo se incluye pacientes con cirrosis		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			

5.8.2 Estudio de variables diagnósticas

5.8.2.1 Prueba diagnóstica

Cuando el CHC se diagnostica por RM y/o TC, la supervivencia media de $72,63 \pm 6,75$ meses frente a $41,51 \pm 12,35$ meses cuando estas pruebas no son concluyentes ($p = 0,59$, Tabla 57).

5.8.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

Las lesiones con diámetro ≤ 3 cm presentan una la supervivencia media de $73,42 \pm 7,36$ meses, entre 3-5 cm de $63,66 \pm 11,88$ meses y las > 5 cm de $53,96 \pm 15,46$ meses ($p = 0,45$). Tampoco obtenemos diferencias estadísticamente significativas al colocar los puntos de corte en 3 cm o en 5 cm (Tabla 57).

5.8.2.3 Suma de diámetros de todas las lesiones

La supervivencia con una suma de diámetros ≤ 3 cm es de $82,18 \pm 6,29$ meses, entre 3-5 cm de $54,30 \pm 10,79$ meses y > 5 cm de $69,23 \pm 12,95$ meses ($p = 0,07$). Al colocar el punto de corte en los 3 cm, la supervivencia es de $82,18 \pm 6,29$ meses en lesiones ≤ 3 cm y de $59,62 \pm 8,84$ meses en mayores ($p = 0,04$, Tabla 57 y Figura 54). No hay diferencias estadísticamente significativas si el punto de corte está en los 5 cm (Tabla 57).

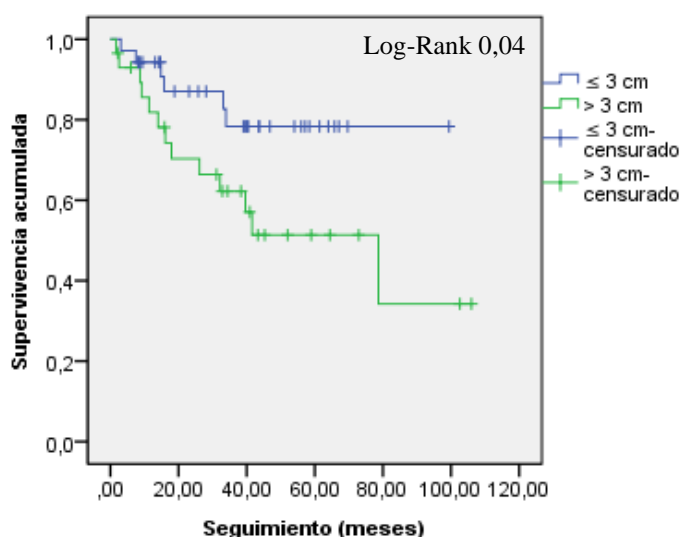


Figura 54. Supervivencia actuarial según la suma de los diámetros de las lesiones objetivadas en estudios radiológicos

5.8.2.4 Focalidad tumoral

La supervivencia media en CHC solitarios es de $79,95 \pm 6,66$ meses frente a $59,20 \pm 10,41$ meses en multifocales ($p = 0,23$, Tabla 57).

5.8.2.5 Existencia de trombosis portal

La trombosis portal presenta una supervivencia media de $32,88 \pm 7,46$ meses frente a $72,89 \pm 6,75$ meses cuando no existe ($p = 0,39$) y, cuando está presente, se objetiva una peor supervivencia si la trombosis afecta a alguna rama respecto a cuando afecta al tronco portal ($8,73 \pm 0$ meses vs $40,93 \pm 3,56$ meses, $p = 0,08$, Tabla 57).

Tabla 57. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^α
Diagnóstico por RM y/o TC					0,59
▪ Sí	72,63 ± 6,75	89,1	71,8	66,0	
▪ No	41,51 ± 12,35	83,3	55,6	55,6	
Tamaño LOE mayor					0,45
▪ ≤ 3 cm	73,42 ± 7,36	90,4	75,0	70,8	
▪ 3-5 cm	63,66 ± 11,88	81,6	61,6	51,3	
▪ > 5 cm	53,96 ± 15,46	100	66,7	66,7	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,23
▪ Sí	73,42 ± 7,36	90,4	75,0	70,8	
▪ No	65,26 ± 10,86	84,4	62,2	53,3	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,97
▪ Sí	71,89 ± 6,69	87,9	70,9	65,2	
▪ No	53,96 ± 15,46	100	66,7	66,7	
Suma tamaño total de LOES					0,07
▪ ≤ 3 cm	82,18 ± 6,29	94,3	78,3	78,3	
▪ 3-5 cm	54,30 ± 10,79	77,3	57,6	48,0	
▪ > 5 cm	69,23 ± 12,95	90,0	70,0	58,3	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,04
▪ Sí	82,18 ± 6,29	94,3	78,3	78,3	
▪ No	59,62 ± 8,84	81,8	62,2	51,3	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,85
▪ Sí	71,76 ± 7,55	88,3	70,7	67,5	
▪ No	69,23 ± 12,95	90,0	70,0	58,3	
Focalidad					0,23
▪ Solitario	79,95 ± 6,66	93,2	73,0	69,2	
▪ Multifocal	59,20 ± 10,41	76,5	64,2	57,0	
Trombosis portal					0,39
▪ Sí	32,88 ± 7,46	89,5	72,5	66,7	
▪ No	72,89 ± 6,75	75,0	50,0		
Localización de la trombosis portal ^a					0,08
▪ Tronco	40,93 ± 3,56	100	66,7		
▪ Rama	8,73 ± 0	0			
* : valor medio ± desviación standard en meses					
∂ : % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					
α : sólo pacientes con trombosis portal					
p ^α : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.8.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático

5.8.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

Este tiempo \leq o $>$ 20 días no influye en la supervivencia media de los pacientes trasplantados ($72,94 \pm 9,06$ meses vs $76,20 \pm 7,61$ meses, $p = 0,33$, Tabla 58).

5.8.3.2 Evolución en lista de espera

Un tiempo hasta la realización del TH ≤ 90 días presenta una supervivencia media de $63,37 \pm 8,11$ meses vs > 90 días que es de $78,43 \pm 8,11$ meses ($p = 0,53$). Un tiempo hasta la realización del primer tratamiento ≤ 60 días conlleva una supervivencia de $75,53 \pm 6,72$ meses vs $70,29 \pm 11,02$ meses cuando es mayor ($p = 0,74$) (Tabla 58).

La realización de un tratamiento previo al TH no influye en la supervivencia ($70,30 \pm 7,11$ meses vs $77,19 \pm 9,62$ meses, $p = 0,50$) ni cuando éste se realiza con intención de downstaging que es de $61,61 \pm 13,67$ meses frente a $73,08 \pm 7,54$ meses cuando o no se ha precisado tratamiento combinado o éste no se ha realizado con intención de downstaging ($p = 0,36$). Cuando el CHC cumple los CM, la supervivencia es de $75,91 \pm 7,62$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 93,8%, 75,1% y 71,7%, respectivamente) frente a $54,24 \pm 12,53$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 69,2%, 53,8% y 44,9%, respectivamente) cuando no los cumplen ($p = 0,06$, y Figura 55) (Tabla 58).

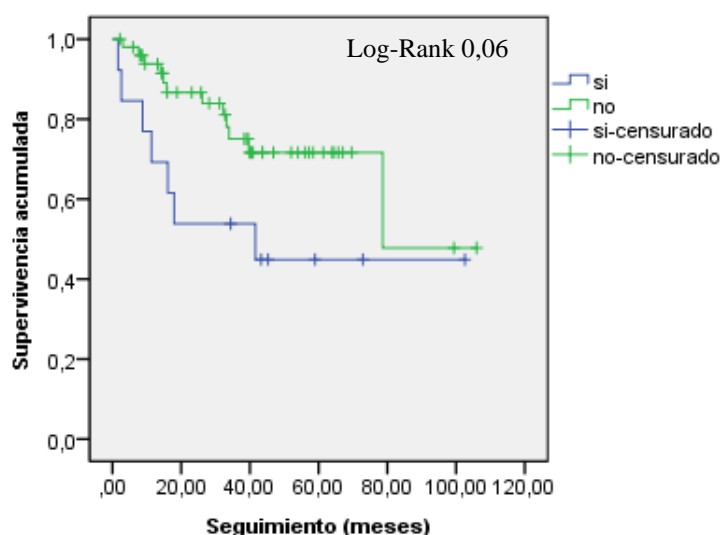


Figura 55. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán previo al trasplante

Tabla 58. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a al trasplante hepático					
Variables	Supervivencia*	1º año^o	3º año^o	5º año^o	p^x
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días					0,33
▪ Sí	72,94 ± 9,06	82,8	70,1	63,1	
▪ No	76,20 ± 7,61	96,4	76,9	72,4	
Tiempo medio hasta TH ≤ 90 días					0,53
▪ Sí	63,37 ± 8,11	84,2	69,1	63,8	
▪ No	78,43 ± 8,11	93,1	72,2	66,9	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,74
▪ Sí	75,53 ± 6,72	94,6	73,5	65,3	
▪ No	70,29 ± 11,02	80,6	71,6	71,6	
Tratamiento combinado					0,50
▪ Sí	70,30 ± 7,11	89,1	68,1	60,2	
▪ No	77,19 ± 9,62	87,6	75,6	75,6	
Tratamiento intención Downstaging					0,36
▪ Sí	61,61 ± 13,67	72,7	63,6	53,0	
▪ No	73,08 ± 7,54	91,9	71,7	68,4	
Excede Criterios de Milán					0,06
▪ Sí	54,24 ± 12,53	69,2	53,8	44,9	
▪ No	75,91 ± 7,62	93,8	75,1	71,7	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^x : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.8.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Los pacientes que reciben transfusión de hematíes durante la cirugía presentan una supervivencia media de $87,53 \pm 8,31$ meses respecto a los que no reciben que es de $58,88 \pm 7,36$ meses ($p = 0,09$, Figura 56) y, dentro de los pacientes que reciben concentrados de hematíes, la supervivencia es de $87,05 \pm 8,15$ meses cuando reciben ≤ 4 concentrados vs $71,53 \pm 28,15$ meses cuando reciben más ($p = 0,40$). La supervivencia en aquellos pacientes a los que se les transfunde plasma es de $85,80 \pm 8,98$ meses frente a $61,01 \pm 7,33$ meses cuando no se transfunden ($p = 0,17$), y dentro de los que se transfunden, es de $51,29 \pm 6,56$ meses cuando se transfunden ≤ 2 concentrados vs $82,95 \pm 11,61$ meses cuando se transfunde más ($p = 0,63$). Tampoco influye en la supervivencia ni la transfusión de plaquetas ($p = 0,53$) ni el número total de hemoderivados transfundidos ($p = 0,85$) (Tabla 59).

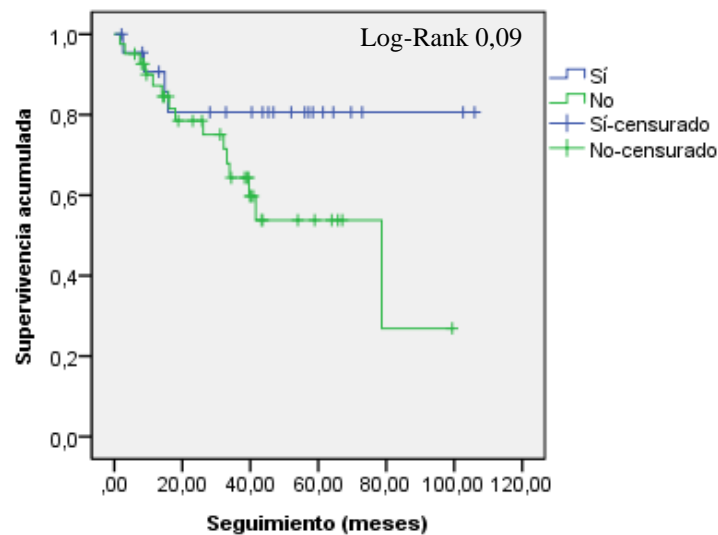


Figura 56. Supervivencia actuarial según se haya transfundido hemáties durante el acto quirúrgico

Se objetiva una supervivencia media en pacientes que han presentado algún tipo de complicación durante el postoperatorio inmediato de $81,26 \pm 7,04$ meses vs $59,78 \pm 9,37$ meses cuando no la presentan ($p = 0,21$) (Tabla 59).

La supervivencia media es de $86,69 \pm 10,00$ meses en pacientes que padecen algún tipo de rechazo durante el postoperatorio inmediato frente a $62,58 \pm 7,60$ meses en los que no lo padecen ($p = 0,19$) (Tabla 59).

No va a ser determinante para la supervivencia a largo plazo la existencia de alguna complicación quirúrgica postoperatoria, que es de $88,24 \pm 7,97$ meses cuando existe vs $62,30 \pm 7,68$ meses cuando no hay ($p = 0,10$). Del mismo modo, la existencia de alguna complicación médica en el postoperatorio inmediato no influye en la supervivencia actuarial, siendo la supervivencia media cuando aparece de $79,01 \pm 8,06$ meses y de $66,79 \pm 8,19$ meses cuando no existe ($p = 0,69$) (Tabla 59).

No influye de manera estadísticamente significativa en la supervivencia a largo plazo la estancia hospitalaria ($p = 0,73$) ni el reingreso ($p = 0,83$) (Tabla 59).

Tabla 59. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^χ
Transfusión de hematíes					0,09
▪ Sí	87,53 ± 8,31	90,7	80,6	80,6	
▪ No	58,88 ± 7,36	87,2	64,3	53,8	
Transfusión ≤ 4 concentrados hematíes^α					0,40
▪ Sí	87,05 ± 8,15	94,4	82,6	82,6	
▪ No	71,53 ± 28,15	66,7	66,7	66,7	
Transfusión de plasma					0,17
▪ Sí	85,80 ± 8,98	89,2	83,6	77,2	
▪ No	61,01 ± 7,33	88,2	63,8	58,5	
Nº concentrados de plasma ≤ 2^β					0,63
▪ Sí	51,29 ± 6,56	85,7	85,7		
▪ No	82,95 ± 11,61	91,7	82,5	73,3	
Transfusión de plaquetas					0,53
▪ Sí	82,09 ± 11,84	90,9	81,8	71,6	
▪ No	67,55 ± 7,06	87,9	67,7	63,7	
Total hemoderivados ≤ 8[€]					0,85
▪ Sí	57,29 ± 6,31	92,3	83,9	73,4	
▪ No	86,55 ± 12,34	90,0	80,0	80,0	
Morbilidad					0,21
▪ Sí	81,26 ± 7,04	88,5	74,6	70,9	
▪ No	59,78 ± 9,37	88,4	65,2	55,9	
Rechazo					0,19
▪ Sí	86,69 ± 10,00	87,1	79,8	79,8	
▪ No	62,58 ± 7,60	89,0	67,2	58,6	
Complicación quirúrgica					0,10
▪ Sí	88,24 ± 7,97	91,0	78,9	78,9	
▪ No	62,30 ± 7,68	87,0	66,3	56,2	
Tipo de complicación quirúrgica[£]					0,14
▪ Biliar		100			
▪ Hemoperitoneo		100	100	100	
▪ Vascular		100			
▪ Colección intraabdominal		83,1	71,2	71,2	
▪ Complicación pared abdominal		100	100	100	
Complicación médica					0,69
▪ Sí	79,01 ± 8,06	85,9	73,7	69,4	
▪ No	66,79 ± 8,19	93,9	68,2	61,3	
Estancia hospitalaria ≤ 25 días					0,73
▪ Sí	71,90 ± 6,70	89,0	70,6	62,1	
▪ No	78,35 ± 11,59	85,7	68,6	68,6	
Reingreso					0,83
▪ Sí	52,83 ± 11,64	85,7	64,3	64,3	
▪ No	70,00 ± 7,32	88,7	70,9	64,5	
*: valor medio ± desviación standard en meses ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier α: sólo pacientes que se transfunden hematíes β: sólo pacientes que se transfunden plasma €: sólo pacientes que reciben hemoderivados £: sólo pacientes con complicación quirúrgica p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.8.5 Estudio de variables patológicas

5.8.5.1 CHC incidental

La SG a tres años en pacientes con CHC incidental es del 100% frente al 69,5% cuando el CHC es la causa del TH (p = 0,37, Tabla 60).

5.8.5.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La supervivencia media cuando la lesión mide ≤ 3 cm es de $61,18 \pm 7,05$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 85,9%, 68,8% y 65,3%, respectivamente), entre 3-5 cm de $84,51 \pm 12,98$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 100%, 87,5% y 70,0%, respectivamente) y > 5 cm de $24,46 \pm 5,91$ meses (SG al año de 100%, no habiendo sobrevivido por el momento más de tres años ningún paciente) ($p = 0,72$, Figura 57). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 60).

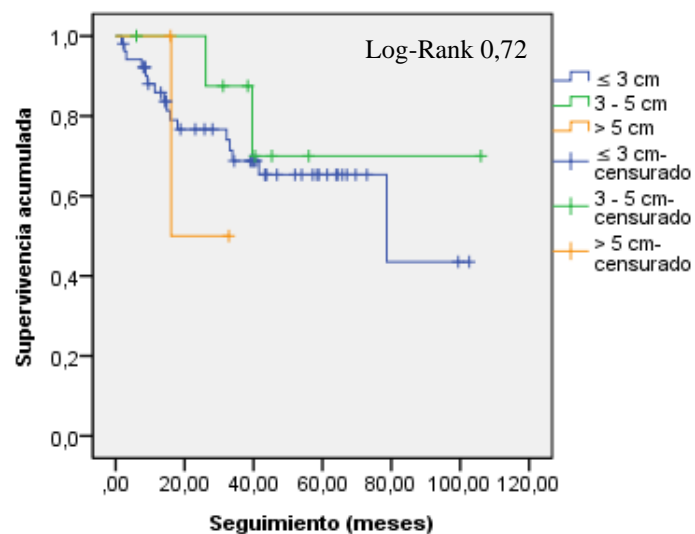


Figura 57. Supervivencia actuarial según el tamaño de la lesión de mayor diámetro

5.8.5.3 Suma de diámetros de todas las lesiones

La supervivencia media cuando la suma de los diámetros de todas las lesiones es ≤ 3 cm es de $71,96 \pm 7,23$ meses, entre 3-5 cm de $84,88 \pm 10,02$ meses y > 5 cm de $38,48 \pm 6,19$ meses ($p = 0,34$). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 60).

5.8.5.4 Focalidad y satelitosis

La supervivencia media en CHC solitarios es de $74,39 \pm 7,47$ meses frente a $68,56 \pm 8,65$ meses en multinodulares ($p = 0,81$), no obstante, la supervivencia media es de $79,63 \pm 6,00$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 90,9%, 73,1% y 69,6%, respectivamente) en CHC con \leq tres nódulos frente a $43,84 \pm 12,43$ meses (SG al año,

tres años y cinco años de 71,4%, 53,6% y 35,7%, respectivamente) con > 3 nódulos ($p = 0,03$, Figura 58).

La supervivencia media cuando no hay satelitosis es de $78,52 \pm 5,97$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 91,1%, 71,3% y 68,0%, respectivamente) frente a $42,84 \pm 15,19$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 66,7%, 66,7% y 33,3%, respectivamente) cuando está presente ($p = 0,08$) (Tabla 60).

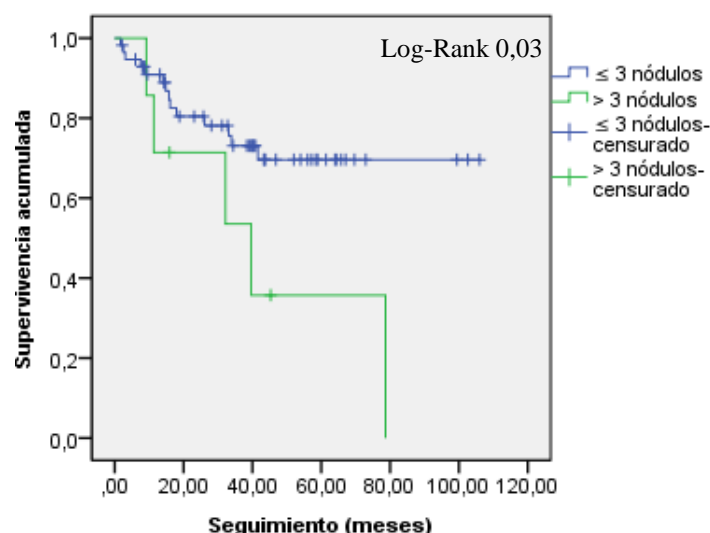


Figura 58. Supervivencia actuarial según número de nódulos

5.8.5.5 Invasión vascular, trombosis portal y CHC extrahepático

La supervivencia media cuando aparece invasión vascular es de $72,31 \pm 6,80$ meses (SG al año y tres años de 83,3% y 55,6%, respectivamente) frente a $42,20 \pm 9,37$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 89,9%, 71,7% y 65,9%, respectivamente) cuando no existe ($p = 0,69$ y Figura 59), sin diferencias significativas si la invasión es microvascular o macrovascular (Tabla 60).

La existencia de trombosis portal confiere una menor supervivencia media, $29,16 \pm 5,71$ meses frente a $73,42 \pm 6,72$ meses, aunque no llega a ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,17$, Tabla 60).

La supervivencia media cuando el CHC está confinado al hígado es de $72,78 \pm 6,64$ meses frente a $26,11 \pm 0$ meses, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,13$, Tabla 60).

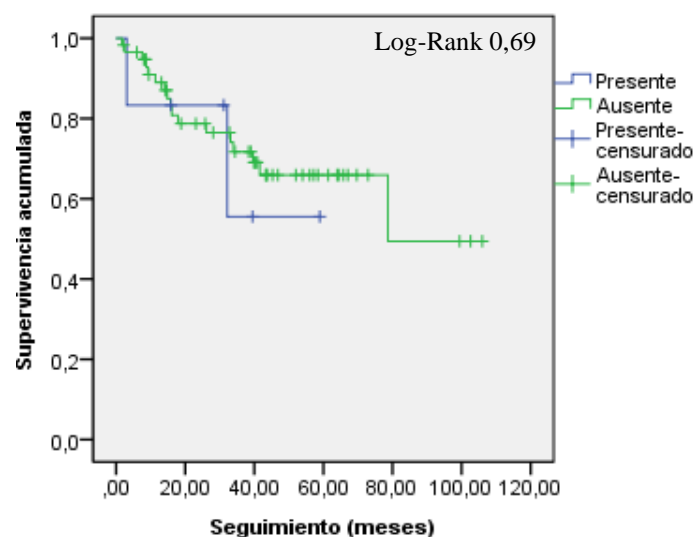


Figura 59. Supervivencia actuarial según esté presente invasión vascular

5.8.5.6 Tratamiento downstaging y Criterios de Milán

La supervivencia en aquellos trasplantados en los que el tratamiento downstaging es efectivo es de $57,32 \pm 14,43$ meses frente a $73,08 \pm 7,54$ meses cuando no hace falta realizar este tratamiento ($p = 0,24$, Tabla 60).

La supervivencia cuando el CHC cumple los CM es de $75,82 \pm 6,98$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 88,6%, 74,7% y 74,7, respectivamente) y de $32,75 \pm 4,32$ años (SG al año y tres años de 88,9% y 50,8%, respectivamente) cuando no los cumplen ($p = 0,08$, Tabla 60 y Figura 60).

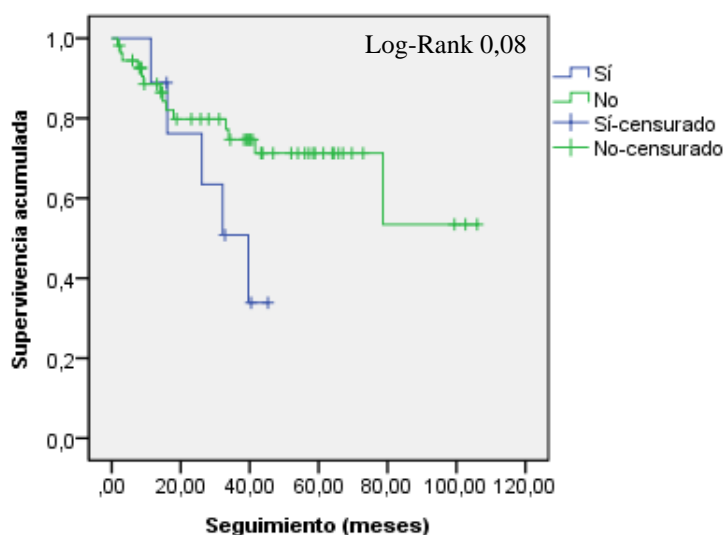


Figura 60. Supervivencia actuarial según se exceda los Criterios de Milán tras el trasplante

Tabla 60. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (I)					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^x
CHC incidental					0,37
▪ Sí		100	100		
▪ No		88,1	69,5	63,9	
Tamaño LOE mayor					0,72
▪ ≤ 3 cm	68,18 ± 7,05	85,9	68,8	65,3	
▪ 3-5 cm	84,41 ± 12,98	100	87,5	70,0	
▪ > 5 cm	24,46 ± 5,91	100			
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,62
▪ Sí	68,18 ± 7,05	85,9	68,8	65,3	
▪ No	78,41 ± 13,14	100	80,0	64,4	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,68
▪ Sí	72,30 ± 6,66	87,9	71,4	65,8	
▪ No	24,46 ± 5,91	100			
Suma tamaño total de LOES					0,34
▪ ≤ 3 cm	71,93 ± 7,23	84,6	68,2	63,7	
▪ 3-5 cm	84,88 ± 10,02	92,3	83,9	83,9	
▪ > 5 cm	38,48 ± 6,19	100	61,0		
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,64
▪ Sí	71,93 ± 7,23	84,6	68,2	63,7	
▪ No	74,39 ± 9,28	95,5	75,7	68,8	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,32
▪ Sí	74,27 ± 6,96	86,5	72,5	69,0	
▪ No	38,48 ± 6,19	100	61,0		
Focalidad tumoral					0,81
▪ Solitario	74,39 ± 7,47	87,4	68,3	63,7	
▪ Multinodular	68,56 ± 8,65	90,9	75,0	68,7	
Número de LOES					0,03
▪ ≤ de 3	79,63 ± 6,00	90,9	73,1	69,6	
▪ > de 3	43,84 ± 12,43	71,4	53,6	35,7	
Satelitosis					0,08
▪ Sí	42,84 ± 15,19	66,7	66,7	33,3	
▪ No	78,52 ± 5,97	91,1	71,3	68,0	
Invasión vascular					0,69
▪ Sí	42,20 ± 9,37	83,3	55,6		
▪ No	72,31 ± 6,80	89,9	71,7	65,9	
Tipo de invasión vascular^a					1,00
▪ Microscópica	44,97 ± 12,09	75,0	75,0		
▪ Macroscópica	35,84 ± 2,57	100	50,0		
Trombosis portal					0,17
▪ Sí	29,16 ± 5,71	100	33,3		
▪ No	73,42 ± 6,72	87,9	73,2	67,5	
CHC extrahepático					0,13
▪ Sí	26,11 ± 0	100	0		
▪ No	72,78 ± 6,64	88,3	72,2	66,6	
Downstaging					0,24
▪ Efectivo	57,32 ± 14,43	70,0	60,0	48,0	
▪ No realizado	73,07 ± 7,54	91,9	71,7	68,4	
Excede los Criterios de Milán					0,08
▪ Sí	32,75 ± 4,32	88,9	50,8		
▪ No	75,82 ± 6,98	88,6	74,7	74,7	
*: valor medio ± desviación standard en meses		α: sólo pacientes que presentan invasión vascular			
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		p ^x : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			

5.8.5.7 Existencia de cápsula

La existencia de cápsula confiere una supervivencia media de $74,28 \pm 7,51$ meses frente a $53,39 \pm 6,88$ meses cuando no existe o $69,02 \pm 10,99$ meses cuando no se conoce su existencia ($p = 0,89$, Tabla 61).

5.8.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

Los CHC de grado I presentan una supervivencia media de $86,46 \pm 8,47$ meses, los de grado II de $79,74 \pm 11,21$ meses, los de grado III de $41,28 \pm 10,27$ meses y los de grado IV de $38,75 \pm 4,63$ meses ($p = 0,09$). Si hacemos dos grupos con el grado de diferenciación celular, obtenemos una supervivencia media en el grupo grados I-II de $86,47 \pm 7,14$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 86,9%, 83,2% y 78,6%, respectivamente) frente al grupo grados III-IV que es de $45,24 \pm 8,92$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 92,9%, 40,4% y 40,4%, respectivamente) ($p = 0,02$, Figura 61) (Tabla 61).

La variante fibrolamelar del CHC confiere una supervivencia media de $16,09 \pm 0$ meses vs $71,43 \pm 7,73$ meses en el resto ($p = 0,09$). La supervivencia media con la presencia de necrosis tumoral total tras tratamiento previo es de $72,67 \pm 12,11$ meses frente a $70,06 \pm 7,67$ meses cuando no hay necrosis ($p = 0,94$) (Tabla 61).

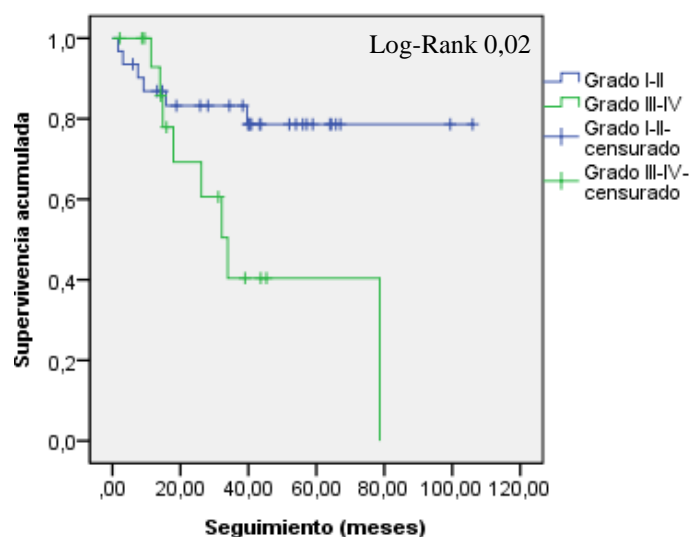


Figura 61. Supervivencia actuarial según grado de diferenciación celular

Tabla 61. Supervivencia actuarial según las variables patológicas (II)					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^χ
CHC encapsulado^α					0,89
▪ Sí	74,28 ± 7,51	86,4	74,7	68,4	
▪ No	53,39 ± 6,88	94,1	68,6	68,6	
▪ No conocido	69,02 ± 10,99	87,1	70,3	61,6	
Grado diferenciación celular^α					0,09
▪ I	86,46 ± 8,47	93,3	85,6	85,6	
▪ II	79,74 ± 11,21	80,4	80,4	70,3	
▪ III	41,28 ± 10,27	90,9	35,8	35,8	
▪ IV	38,75 ± 4,63	100	50,0		
Grado diferenciación celular por grupos^α					0,02
▪ I-II	86,47 ± 7,14	86,9	83,2	78,6	
▪ III-IV	45,24 ± 8,92	92,9	40,4	40,4	
Necrosis tumoral					0,94
▪ Si	72,67 ± 12,11	83,1	72,7	62,3	
▪ No	70,06 ± 7,67	89,3	68,8	65,5	
CHC fibrolamelar^β					0,09
▪ Sí	16,09 ± 0	100	0		
▪ No	71,43 ± 7,73	89,1	70,6	67,3	
*: valor medio ± desviación standard en meses ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier α: se excluyen pacientes con CHC fibrolamelar, los que presentan necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida β: se excluyen tumores con necrosis tumoral y con anatomía patológica desconocida p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.8.6 Estudio de variables de seguimiento

La aparición de una recidiva tumoral conlleva una supervivencia de $31,81 \pm 8,78$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 87,5%, 29,2% y 0%, respectivamente) frente a $82,96 \pm 5,82$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 88,7%, 77,2% y 73,7%, respectivamente) cuando no hay recidiva ($p < 0,01$, Figura 62). Si esta recidiva aparece durante el primer año tras el TH, la supervivencia es de $12,41 \pm 3,68$ meses vs $38,91 \pm 10,55$ meses si es posterior ($p < 0,01$, Figura 63) (Tabla 62).

También influye de manera significativa el lugar donde aparece la recidiva, con una supervivencia de $14,27 \pm 2,81$ meses si es hepática, de $45,65 \pm 16,59$ meses si es extrahepática y de $39,62 \pm 0$ meses si es mixta ($p = 0,02$). No influye si el tratamiento de la recidiva es con sorafenib o sintomático ($p = 0,45$) (Tabla 62).

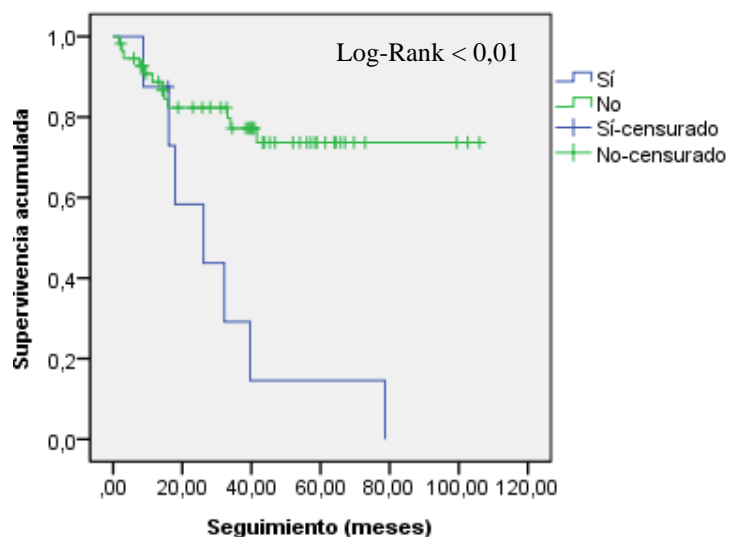


Figura 62. Supervivencia actuarial según la aparición de recidiva tumoral

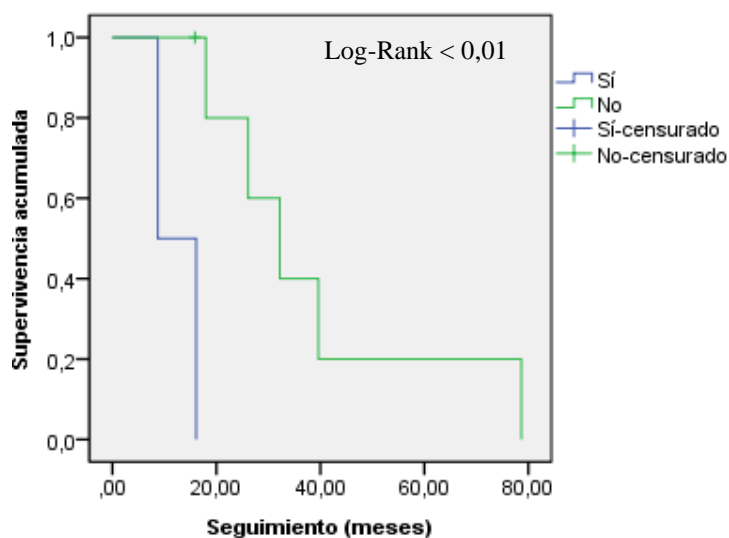


Figura 63. Supervivencia actuarial según aparezca recidiva tumoral durante el primer año tras el trasplante hepático

La supervivencia media es de $31,34 \pm 8,80$ meses cuando la causa del éxitus tardío es la recidiva del CHC, si es por progresión de la enfermedad hepática de base, la supervivencia media es de $14,85 \pm 0$ meses, si es por el desarrollo de tumores de novo es de $30,44 \pm 7,65$ meses y si es por otras causas médicas de $10,16 \pm 4,17$ meses ($p = 0,04$, Tabla 62).

Tabla 62. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Recidiva					< 0,01
▪ Sí	31,81 ± 8,78	87,5	29,2	0	
▪ No	82,93 ± 5,82	88,7	77,2	73,7	
Lugar de recidiva^α					0,02
▪ Hepática	14,27 ± 2,81	66,7	0		
▪ Extrahepática	45,65 ± 16,59	100	33,3	33,3	
▪ Mixta	39,62 ± 0	100	100	0	
Tratamiento de la recidiva^α					0,45
▪ Sorafenib	16,09 ± 0	100	0		
▪ Sintomático	23,78 ± 8,81	75,0	37,5	0	
Tiempo hasta recidiva^α					< 0,01
▪ ≤ 1 año	12,41 ± 3,68	50,0	0		
▪ > 1 año	38,91 ± 10,55	100	40,0	20,0	
Causa de éxitus tardío^β					0,04
▪ Recidiva CHC	31,34 ± 8,80	100	28,6	14,3	
▪ Recidiva hepatopatía	14,85 ± 0	100	0		
▪ Nuevos tumores	30,44 ± 7,65	100	33,3	0	
▪ Otras causas	10,16 ± 4,17	28,6	0		
▪ No conocido	11,33 ± 0	0			
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo se tiene en cuenta los pacientes que han fallecido			
δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
α: sólo se tiene en cuenta los pacientes con recidiva					

5.8.7 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras el trasplante hepático

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante de la SG mediante una regresión de Cox. Hemos hallado la aparición de recidiva como factor de riesgo independiente que influye sobre la SG, con un HR de 4,44 ($p = 0,002$, IC95%: 1,714-11,508).

5.9 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

Al igual que se ha hecho para analizar la SG en los pacientes resecaados y trasplantados, se ha unificado los pacientes sometidos a ablación mediante RF en un grupo para así tener una visión global a nivel de la Comunidad de Extremadura sobre la SG de estos pacientes. No obstante, ambos grupos de analizarán como factores independientes dentro de las variables epidemiológicas.

El seguimiento medio de los 64 pacientes que sobreviven a la RF es de $37,48 \pm 28,55$ meses, fallecen 34 pacientes (53,12%) durante este período, permaneciendo vivos al final del estudio 30 pacientes (46,87%).

Para el estudio de la SG, excluiremos los EPI (4 pacientes). El tiempo de supervivencia medio es $59,29 \pm 5,94$ meses (IC95%: 40,63-63,94), con una SG al año, tres años y cinco años de 83,4%, 54,0% y 33,2%, respectivamente (Figura 64).

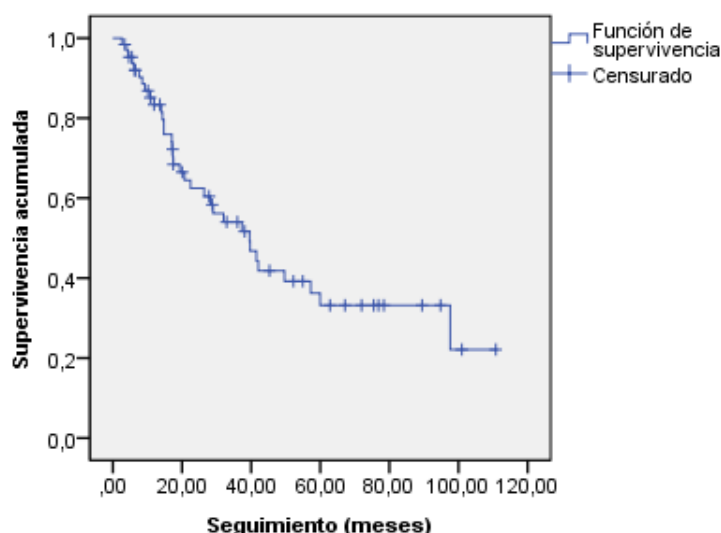


Figura 64. Supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia

5.9.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La supervivencia media del grupo ASB es de $50,48 \pm 7,39$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 84,9%, 61,1% y 30,8%, respectivamente) frente al grupo RAS que es de $53,77 \pm 8,85$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 82,1%, 47,1% y 35,9%, respectivamente) ($p = 0,92$, Tabla 63).

En pacientes con ≤ 70 años, la supervivencia es de $46,66 \pm 7,98$ meses frente a $57,61 \pm 8,22$ meses en mayores ($p = 0,37$). La supervivencia en el hombre es de $56,31 \pm 6,71$ meses respecto a $30,10 \pm 6,76$ meses en la mujer ($p = 0,12$). Hay una mayor supervivencia en pacientes sin cardiopatía de base ($59,80 \pm 7,41$ meses vs $31,03 \pm 4,62$ meses, $p = 0,07$), no variando mucho la supervivencia con la existencia de otras comorbilidades (Tabla 63).

Tabla 63. Supervivencia actuarial según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Área de procedencia					0,92
▪ ASB	50,48 ± 7,39	84,9	61,1	30,8	
▪ RAS	53,77 ± 8,85	82,1	47,1	35,9	
Edad					0,37
▪ ≤ 70 años	46,66 ± 7,98	77,6	44,4	33,8	
▪ > 70 años	57,61 ± 8,22	88,6	63,1	35,1	
Sexo					0,12
▪ Hombre	56,31 ± 6,71	85,5	56,7	38,8	
▪ Mujer	30,10 ± 6,76	75,5	42,5	0	
Cardiopatía					0,07
▪ Sí	31,03 ± 4,62	76,5	44,6	0	
▪ No	59,80 ± 7,41	86,6	58,5	43,6	
Broncopatía					0,71
▪ Sí	47,62 ± 13,87	81,8	36,8	36,8	
▪ No	53,31 ± 6,70	83,6	57,4	31,3	
Diabetes					0,56
▪ Sí	45,47 ± 10,25	60,0	52,5	35,0	
▪ No	53,37 ± 6,78	91,3	54,7	32,7	
Otras enfermedades					0,13
▪ Sí	44,26 ± 6,56	78,7	47,6	27,1	
▪ No	64,89 ± 10,15	91,3	65,2	44,0	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^z: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
^o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

La existencia de cirrosis presenta una supervivencia de $52,67 \pm 6,07$ meses vs $42,08 \pm 0$ meses cuando no está presente ($p = 0,95$). Cuando la cirrosis es de origen enólico, la supervivencia es de $56,42 \pm 10,53$ meses, en origen vírico de $48,24 \pm 9,11$ meses, en origen enólico + vírico de $66,33 \pm 13,43$ meses y por hemocromatosis de $19,89 \pm 10,79$ meses ($p < 0,01$, Figura 65) (Tabla 64).

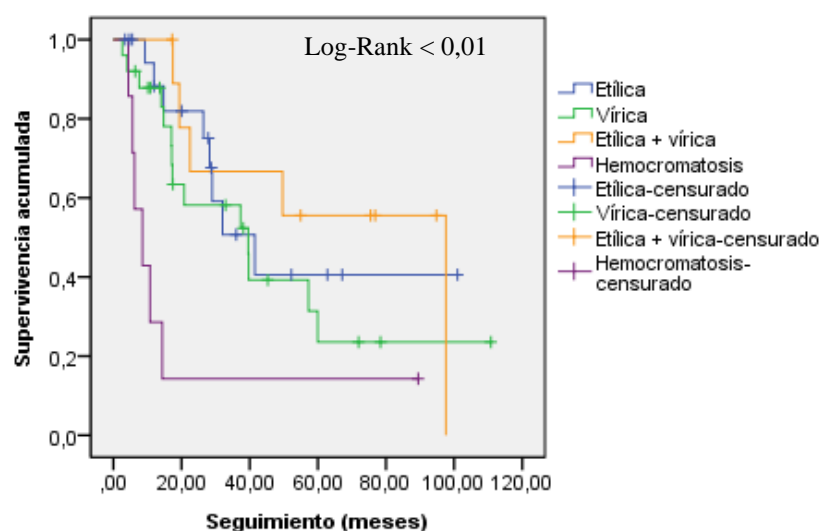


Figura 65. Supervivencia actuarial según etiología de la cirrosis hepática

La cirrosis de origen vírico conlleva una supervivencia de $54,49 \pm 7,59$ meses vs $46,88 \pm 8,89$ cuando no es vírica ($p = 0,52$). No obstante, si la cirrosis es por VHB, la supervivencia media es de $43,34 \pm 12,47$ meses, por VHC $55,58 \pm 8,31$ meses y cuando están implicados ambos virus $4,04 \pm 0$ meses ($p < 0,01$, Figura 66) (Tabla 64).

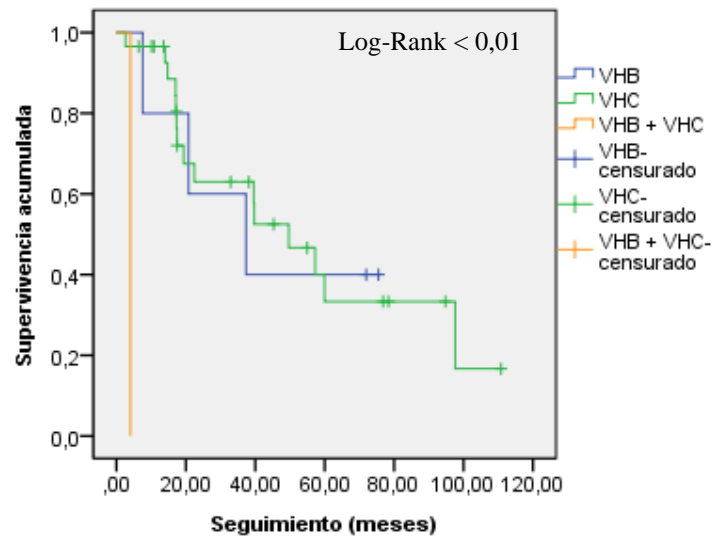


Figura 66. Supervivencia actuarial según el agente viral implicado

La presencia de alcohol en la etiología cirrótica conlleva una supervivencia media de $1,06 \pm 7,87$ meses frente a $43,23 \pm 8,03$ meses cuando el alcohol no está presente ($p = 0,05$, Figura 67). No obstante, no influye en SG el que el alcohol sea la única causa de la cirrosis, con una supervivencia media de $56,42 \pm 10,53$ meses frente a cuando lo hace asociado a algún virus hepatotrofo que es de $66,33 \pm 13,43$ meses ($p = 0,74$) (Tabla 64).

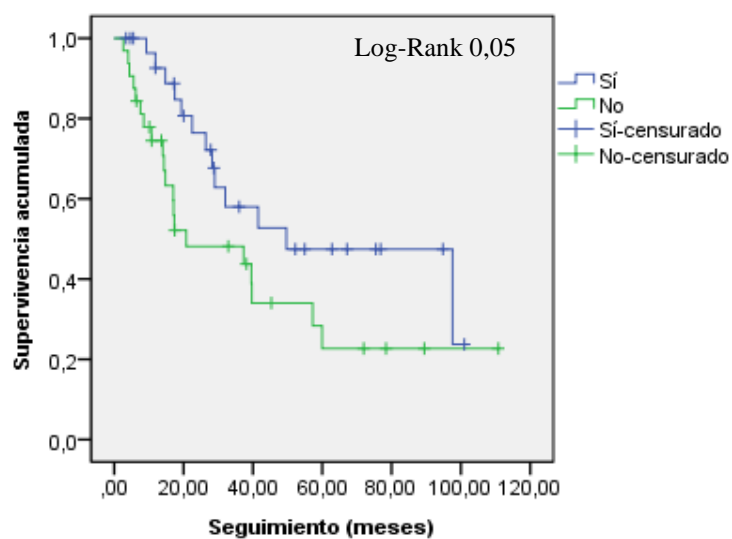


Figura 67. Supervivencia actuarial según existencia de etiología enólica

La sintomatología del paciente en el momento del diagnóstico tumoral no va a influir en la SG ($p = 0,88$) ni el motivo por el que se diagnostica ($p = 0,71$), con supervivencia de $88,85 \pm 6,72$ meses si es a partir de los controles por la hepatopatía, de $44,79 \pm 15,39$ meses si es por descompensación hidrópica, de $54,98 \pm 19,04$ meses por un síndrome constitucional, $52,45 \pm 7,33$ meses tras alteraciones analíticas, $17,34 \pm 0$ meses por dolor abdominal y de $66,08 \pm 18,44$ meses de manera casual.

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuando a la bilirrubina ($p = 0,47$) y AFP ($p = 0,35$).

La supervivencia en el grado A de la clasificación de Child-Pugh es de $55,10 \pm 6,30$ meses frente a $19,82 \pm 4,75$ meses en el grado B ($p = 0,06$, Figura 68) (Tabla 64).

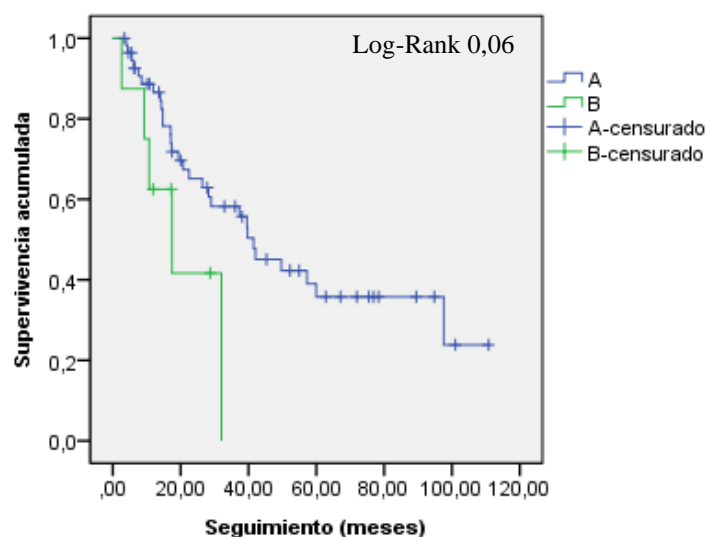


Figura 68. Supervivencia actuarial según la Clasificación de Child-Pugh

Tabla 64. Supervivencia actuarial según hepatopatía de base y variables funcionales					
Variables	Supervivencia*	1º año ^d	3º año ^d	5º año ^d	p ^z
Cirrosis					0,95
▪ Sí	$52,67 \pm 6,07$	83,0	53,1	34,1	
▪ No	$42,08 \pm 0$	100	100	0	
Tipo de Cirrosis^a					< 0,01
▪ Etílica	$56,42 \pm 10,53$	88,2	50,7	40,6	
▪ Vírica	$48,24 \pm 9,11$	87,8	58,1	23,5	
▪ Etílica + vírica	$66,33 \pm 13,43$	100	66,7	55,6	
▪ Hemocromatosis	$19,89 \pm 10,79$	28,6	14,3	14,3	
Etiología vírica					0,52
▪ Sí	$54,49 \pm 7,59$	91,3	60,8	34,5	
▪ No	$46,88 \pm 8,89$	71,1	40,6	33,8	
Agente implicado^b					< 0,01
▪ VHB	$43,34 \pm 12,47$	80,0	60,0	40,0	
▪ VHC	$55,58 \pm 8,31$	96,6	63,0	33,3	
▪ VHB + VHC	$4,04 \pm 0$	0			
Etiología enólica					0,05
▪ Sí	$61,06 \pm 7,87$	92,6	58,0	47,5	

▪ No	43,23 ± 8,03	74,5	48,1	22,7	
Participación del alcohol[€]					0,74
▪ Sólo	56,42 ± 10,53	88,2	50,7	40,6	
▪ Asociado a virus	66,33 ± 13,43	100	66,7	55,6	
Sintomatología al diagnóstico					0,88
▪ Sí	47,07 ± 13,56	80,0	53,3	35,6	
▪ No	52,48 ± 6,38	84,1	54,3	32,7	
Motivo diagnóstico del CHC					0,71
▪ Controles hepatopatía	84,85 ± 6,72	81,5	51,9	29,5	
▪ Descompensación	44,79 ± 15,39	75,0	50,0	50,0	
▪ Síndrome constitucional	54,98 ± 19,04	80,0	80,0	40,0	
▪ Alteraciones analíticas	52,45 ± 7,33	100	100	50,0	
▪ Dolor abdominal	17,34 ± 0	100	0		
▪ Control otras patologías	66,08 ± 18,44	100	53,3	53,3	
Bilirrubina total					0,47
▪ ≤ 1,2 mg/dl	53,40 ± 7,43	80,2	53,3	40,0	
▪ > 1,2 mg/dl	31,09 ± 6,91	81,9	33,3	22,4	
▪ No conocido	44,78 ± 18,85	100	66,7	33,3	
AFP					0,35
▪ ≤ 200 ng/ml	49,78 ± 6,17	82,4	52,1	29,7	
▪ > 200 ng/ml	33,90 ± 18,23	66,7	33,3	33,3	
▪ No conocido	53,67 ± 8,17	100	80,0	80,0	
Child-Pugh					0,06
▪ A	55,10 ± 6,30	86,6	58,2	35,8	
▪ B	19,82 ± 4,75	62,5	0		

*: valor medio ± desviación standard en meses
 ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
 α: sólo pacientes con cirrosis

β: sólo pacientes con etiología vírica
 €: sólo pacientes con etiología enólica
 p*: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.9.2 Estudio de variables diagnósticas

5.9.2.1 Prueba diagnóstica

Cuando el CHC es diagnosticado por RM y/o TC, la supervivencia media es de 38,07 ± 5,79 meses frente a 54,56 ± 7,07 meses cuando estas pruebas no son concluyentes para el diagnóstico (p = 0,61, Tabla 65).

5.9.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La supervivencia en lesiones ≤ 3 cm es de 51,14 ± 6,23 meses, entre 3-5 cm de 46,42 ± 15,73 meses y en > 5 cm de 52,24 ± 0 meses (p = 0,59, Figura 69). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 2 cm, 3 cm ni en los 5 cm. En cuanto a la suma de todas las lesiones, la supervivencia es de 47,12 ± 6,53 meses cuando esta suma es ≤ 3 cm, de 57,66 ± 12,48 meses entre 3-5 cm y de 56,25 ± 15,12 meses en > 5 cm (p = 0,67). No hallamos diferencias estadísticamente significativas al colocar el punto de corte en los 2 cm, 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 65).

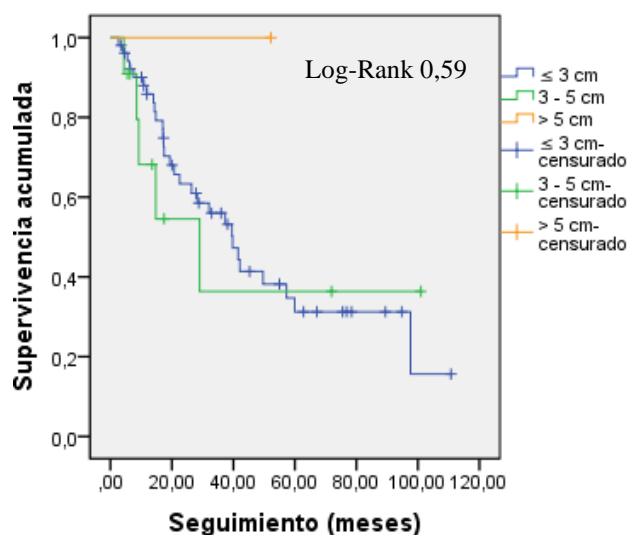


Figura 69. Supervivencia actuarial según tamaño de lesión de mayor diámetro

5.9.2.3 Focalidad tumoral

La supervivencia media en CHC solitarios es de $50,14 \pm 6,17$ meses frente a $56,01 \pm 12,18$ meses en los multinodulares ($p = 0,73$, Tabla 65).

5.9.2.4 Existencia de trombosis portal

La supervivencia media cuando existe trombosis portal al diagnóstico tumoral es de $12,23 \pm 2,68$ meses (SG al año y tres años de 33,3% y 0%, respectivamente) frente a $54,57 \pm 6,13$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 86,1% 57,1% y 35,1%, respectivamente) cuando no existe ($p < 0,01$, Tabla 65 y Figura 70).

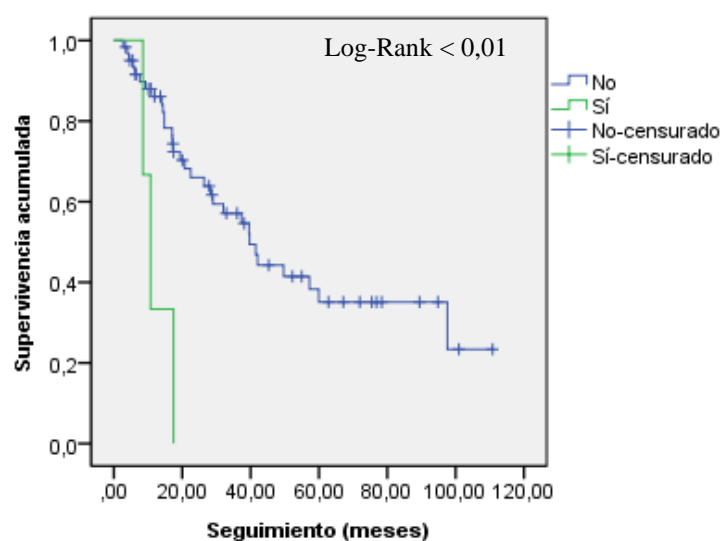


Figura 70. Supervivencia actuarial según la existencia de trombosis portal

Tabla 65. Supervivencia actuarial según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Coincidencia RM y TC					0,61
▪ Sí	38,07 ± 5,79	85,9	49,6	16,5	
▪ No	54,56 ± 7,03	82,4	55,6	37,8	
Tamaño LOE mayor					0,59
▪ ≤ 3 cm	51,14 ± 6,23	85,8	56,0	31,2	
▪ 3-5 cm	46,42 ± 15,73	68,2	36,4	36,4	
▪ > 5 cm	52,24 ± 0	100	100		
Tamaño LOE mayor ≤ 2 cm					0,13
▪ Sí	30,62 ± 6,29	76,2	38,1	12,7	
▪ No	56,86 ± 6,83	85,4	58,5	39,1	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,90
▪ Sí	51,14 ± 6,23	85,8	56,0	31,2	
▪ No	53,22 ± 14,89	71,3	44,6	44,6	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,32
▪ Sí	51,29 ± 5,95	83,1	53,1	32,0	
▪ No	52,24 ± 0	100	100		
Suma tamaño total de LOES					0,67
▪ ≤ 3 cm	47,12 ± 6,53	82,6	48,7	30,9	
▪ 3-5 cm	57,66 ± 12,48	77,8	68,1	45,4	
▪ > 5 cm	56,25 ± 15,12	100	66,7	25,0	
Suma tamaño total de LOES ≤ 2 cm					0,13
▪ Sí	30,62 ± 6,29	76,2	38,1	12,7	
▪ No	56,86 ± 6,83	85,4	58,5	39,1	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,37
▪ Sí	47,12 ± 6,53	82,6	48,7	30,9	
▪ No	59,72 ± 10,58	84,7	66,0	38,5	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,63
▪ Sí	49,70 ± 5,82	81,5	52,7	34,5	
▪ No	56,25 ± 15,12	100	66,7	25,0	
Focalidad					0,73
▪ Solitario	50,14 ± 6,17	81,5	50,1	35,4	
▪ Multinodular	56,01 ± 12,18	90,9	70,7	30,3	
Trombosis portal					< 0,01
▪ Sí	12,23 ± 2,68	33,3	0		
▪ No	54,57 ± 6,13	86,1	57,1	35,1	
*: valor medio ± desviación standard en meses p ^z : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.9.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia

5.9.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

La supervivencia media es 38,89 ± 6,60 meses si el tiempo es de ≤ 25 días frente a 72,54 ± 8,17 meses si es superior (p < 0,01, Tabla 66 y Figura 71).

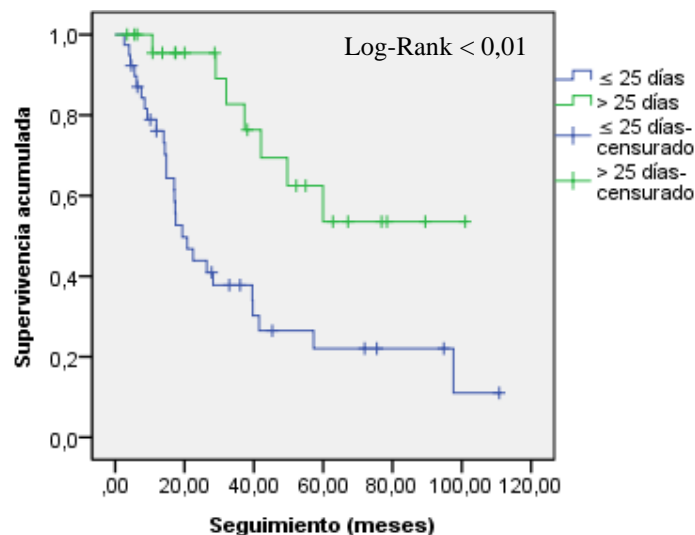


Figura 71. Supervivencia actuarial según el tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

5.9.3.2 Evolución en lista de espera

Si el tiempo hasta la realización de la RF es ≤ 80 días, la supervivencia es de $51,97 \pm 7,96$ meses frente a $50,73 \pm 8,49$ meses si es posterior ($p = 0,92$). Si el tiempo hasta la realización del primer tratamiento sobre el CHC es ≤ 60 días, la supervivencia es de $47,87 \pm 8,11$ meses frente a $54,11 \pm 7,76$ meses cuando es superior ($p = 0,65$) (Tabla 66).

Sin embargo, tras la realización de un tratamiento combinado sobre el mismo CHC, la supervivencia es de $29,00 \pm 5,06$ meses frente a $60,21 \pm 7,23$ meses si no es necesario ($p = 0,03$, Tabla 66 y Figura 72).

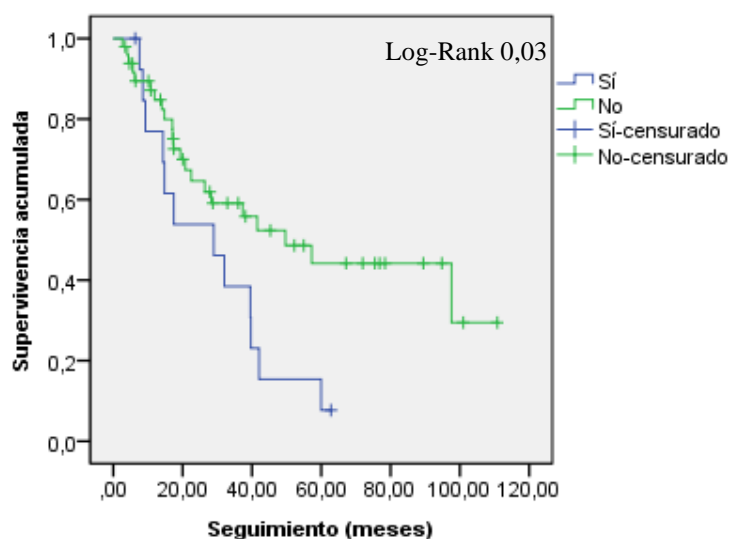


Figura 72. Supervivencia actuarial según la realización de tratamiento combinado

Tabla 66. Supervivencia actuarial según las variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^z
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 25 días					< 0,01
▪ Sí	38,89 ± 6,60	76,1	37,8	22,1	
▪ No	72,54 ± 8,17	95,5	82,7	53,6	
Tiempo medio hasta RF ≤ 80 días					0,92
▪ Sí	51,97 ± 7,96	86,1	48,4	32,6	
▪ No	50,73 ± 8,49	79,6	60,6	32,7	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,65
▪ Sí	47,87 ± 8,11	92,0	44,3	24,8	
▪ No	54,11 ± 7,76	76,3	62,9	41,5	
Tratamiento combinado					0,03
▪ Sí	29,00 ± 5,06	76,9	38,5	7,7	
▪ No	60,21 ± 7,23	84,8	59,1	44,2	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^z: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
[∂]: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.9.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Para analizar la influencia de las variables operatorias y postoperatorias en la SG, tendremos en cuenta el procedimiento que se perfila como el principal, esto es, los pacientes a los que se le someten a una única RF, ésta será el principal y aquellos sometidos a dos RF como tratamiento de un mismo CHC, será la segunda. De esta forma, en un primer análisis, obtendremos un total de 52 pacientes (81,25%) y en un segundo análisis, contaremos con 12 pacientes (18,75%).

5.9.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia

La supervivencia media es de 55,73 ± 7,47 meses tras una técnica de RF quirúrgica (abierta o por laparoscopia) frente a 26,98 ± 8,55 meses cuando es percutánea (p = 0,15, Figura 73) (Tabla 67).

La presencia de morbilidad postoperatoria conlleva una supervivencia media de 47,33 ± 11,78 meses frente a 52,27 ± 7,64 meses cuando no se presenta (p = 0,80). Ante la aparición de insuficiencia hepática, la supervivencia media es de 36,73 ± 12,93 meses frente a 51,65 ± 7,10 meses cuando no existe (p = 0,95). La aparición de complicaciones quirúrgicas no influye en la supervivencia a largo plazo (p = 0,80), sin embargo, la aparición de alguna complicación médica conlleva una supervivencia media de 12,82 ± 3,37 meses frente a 54,66 ± 7,02 meses cuando no se presentan (p = 0,02, Figura 74) (Tabla 67).

No influyen en la supervivencia actuarial la estancia hospitalaria ($p = 0,56$) ni la existencia de reingreso ($p = 0,65$) (Tabla 67).

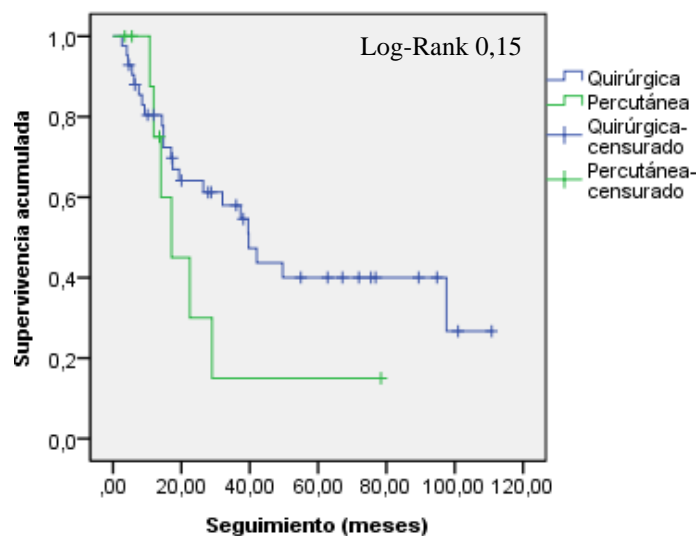


Figura 73. Supervivencia actuarial según la técnica realizada en la primera RF

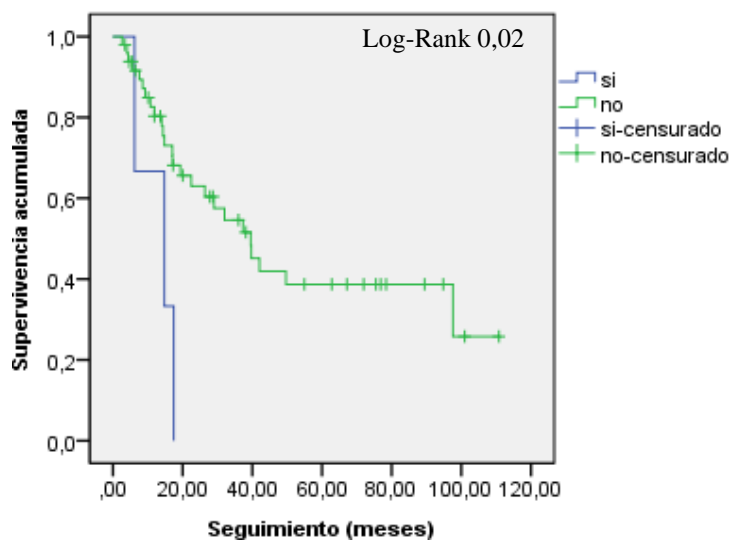


Figura 74. Supervivencia actuarial según la aparición de complicaciones médicas en el postoperatorio inmediato tras la primera RF

Tabla 67. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias tras la primera radiofrecuencia					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^χ
Vía de abordaje					0,15
▪ Quirúrgica	55,73 ± 7,47	80,4	58,0	40,0	
▪ Percutánea	26,98 ± 8,55	75,5	15,0	15,0	
Morbilidad					0,80
▪ Sí	47,33 ± 11,78	76,9	41,0	41,0	
▪ No	52,27 ± 7,64	80,6	54,5	35,0	
Insuficiencia hepática					0,95
▪ Sí	36,73 ± 12,93	80,0	40,0	40,0	
▪ No	51,65 ± 7,10	79,5	52,3	35,0	
Complicación quirúrgica					0,80
▪ Sí	53,22 ± 16,88	85,7	45,7	45,7	
▪ No	51,17 ± 7,12	78,6	51,3	35,3	
Complicación médica					0,02
▪ Sí	12,82 ± 3,37	66,7	0		
▪ No	54,66 ± 7,02	80,3	54,6	38,7	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días					0,56
▪ Sí	44,90 ± 8,40	80,5	36,4	36,4	
▪ No	54,26 ± 9,18	78,6	64,4	35,4	
Reingreso					0,65
▪ Sí	38,71 ± 14,99	100	25,0	25,0	
▪ No	53,31 ± 7,25	76,6	54,5	37,6	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.9.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia

La técnica en esta segunda RF no repercute en la supervivencia a largo plazo ($46,86 \pm 3,77$ meses tras técnica quirúrgica vs $42,97 \pm 7,75$ meses tras percutánea, $p = 0,79$) (Tabla 68).

La presencia de morbilidad postoperatoria tiene una supervivencia media de $17,34 \pm 0$ meses frente a $47,53 \pm 5,92$ meses cuando no aparece ($p < 0,01$). Idénticos resultados obtenemos cuando existen complicaciones quirúrgicas durante el postoperatorio inmediato ($p < 0,01$) (Tabla 68).

La estancia hospitalaria no afecta a la supervivencia actuarial ($p = 0,53$), sin embargo, el reingreso conlleva una supervivencia media de $17,34 \pm 0$ meses vs $47,53 \pm 5,92$ meses cuando no reingresan ($p < 0,01$) (Tabla 68).

Tabla 68. Supervivencia actuarial según las variables operatorias y postoperatorias tras la segunda radiofrecuencia					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^x
Vía de abordaje					0,79
▪ Quirúrgica	46,89 ± 3,77	100	100		
▪ Percutánea	42,97 ± 7,75	100	57,1	0	
Morbilidad					< 0,01
▪ Sí	17,34 ± 0	100	0		
▪ No	47,53 ± 5,92	100	75,0	0	
Complicación quirúrgica					< 0,01
▪ Sí	17,34 ± 0	100	0		
▪ No	47,53 ± 5,92	100	75,0	0	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días					0,53
▪ Sí	45,37 ± 6,93	100	63,5	0	
▪ No	41,56 ± 0	100	100	0	
Reingreso					< 0,01
▪ Sí	17,34 ± 0	100	0		
▪ No	47,53 ± 5,92	100	75,0	0	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^x: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
 o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.9.5 Estudio de variables de seguimiento

La efectividad de la primera RF conlleva una supervivencia media de $59,90 \pm 7,54$ meses (SG al año, tres años y cinco años de 82,5%, 62,0% y 43,9%, respectivamente) frente a $31,14 \pm 4,91$ meses cuando no lo es (SG al año, tres años y cinco años de 84,4%, 37,2% y 0%, respectivamente) ($p = 0,07$, Tabla 69 y Figura 75).

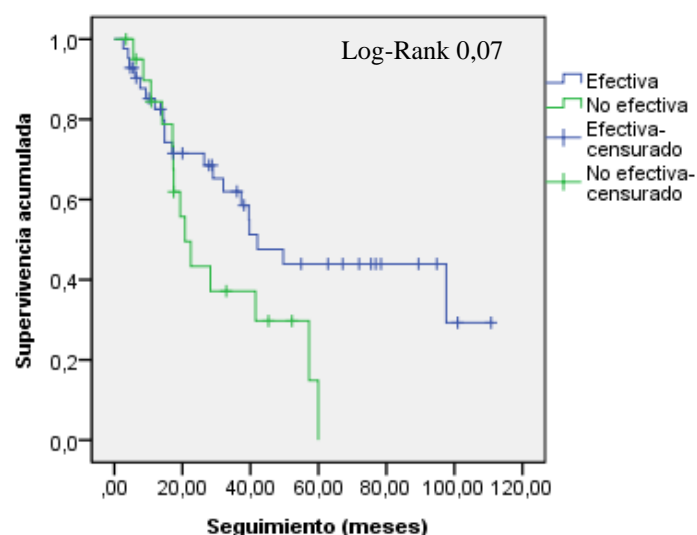


Figura 75. Supervivencia actuarial según la efectividad de la primera RF

La realización de una segunda RF para el mismo CHC no disminuye de manera estadísticamente significativa la supervivencia ($p = 0,61$, Figura 76), con una supervivencia media de $44,51 \pm 6,09$ meses en los casos en que es preciso su realización

frente a $51,81 \pm 6,74$ meses si no es necesaria. La efectividad de esta segunda RF no afecta la supervivencia que es de $40,62 \pm 5,11$ meses cuando es efectiva vs $44,85 \pm 13,77$ meses en los que no lo es ($p = 0,79$) (Tabla 69).

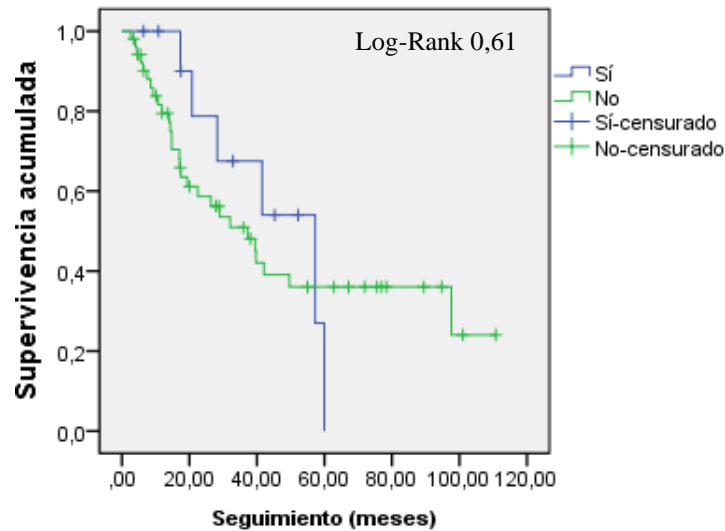


Figura 76. Supervivencia actuarial según necesidad de realizar dos RF para un mismo CHC

La presencia de recidiva tiene una supervivencia media de $49,71 \pm 6,59$ meses vs $56,06 \pm 10,36$ meses cuando no existe ($p = 0,61$). No obstante, cuando esta recidiva aparece durante el primer año tras la RF, la supervivencia es de $27,47 \pm 3,60$ frente a $89,00 \pm 9,20$ meses si aparece después ($p < 0,01$, Figura 77). La localización de la recidiva también afecta a la SG, con supervivencia media de $50,85 \pm 6,66$ meses si se localiza a nivel hepático y de $5,58 \pm 0$ meses cuando se encuentra tanto a nivel hepático como a distancia ($p < 0,01$) (Tabla 69).

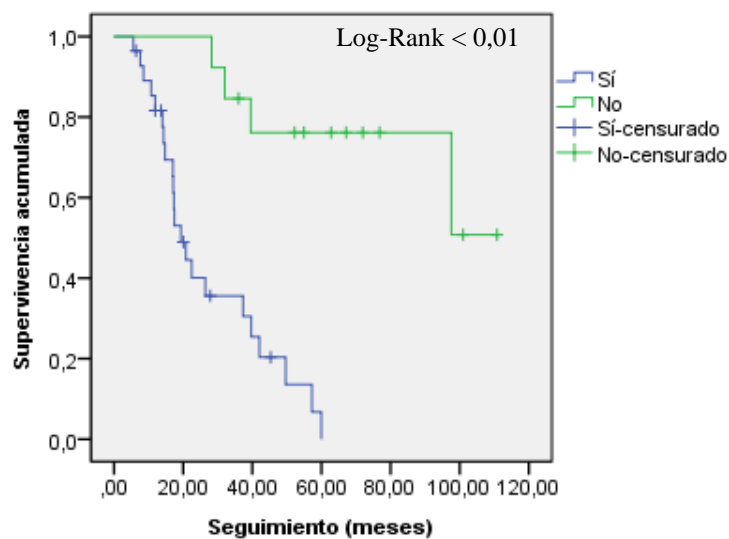


Figura 77. Supervivencia actuarial según aparición de recidiva en el primer año tras última RF

La realización de un tratamiento sobre la recidiva (curativo o QETA) conlleva una supervivencia media de $75,54 \pm 9,17$ meses frente a $24,67 \pm 3,81$ meses si el tratamiento recibido es sorafenib o sintomático ($p < 0,01$). El tipo de tratamiento al que se somete la recidiva también va a contribuir de manera significativa a modificar la supervivencia a largo plazo, de manera que la supervivencia media es de $87,06 \pm 11,20$ meses en los casos en los que se aplica un tratamiento curativo, de $59,19 \pm 11,72$ meses en los casos que se somete a QETA y de $24,89 \pm 3,81$ meses si el tratamiento es con sorafenib o tratamiento sintomático ($p < 0,01$, Figura 78) (Tabla 69).

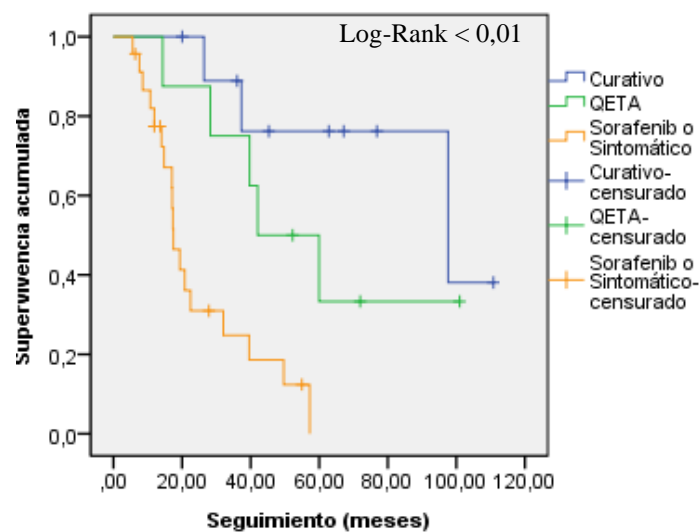


Figura 78. Supervivencia actuarial según el tipo de tratamiento llevado a cabo sobre la recidiva

Según la causa que provoca el éxito, la supervivencia media es del $25,50 \pm 4,89$ meses cuando el éxito es secundario a la recidiva tumoral, de $19,96 \pm 3,32$ meses cuando es por empeoramiento de la hepatopatía, de $17,34 \pm 0$ meses cuando la una RF no efectiva, de $6,63 \pm 2,59$ meses cuando aparecen de tumores de novo y de $35,28 \pm 6,27$ meses cuando el éxito es producido por otras causas médicas ($p = 0,02$, Tabla 69).

Tabla 69. Supervivencia actuarial según las variables de seguimiento					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^α
Efectividad Primera RF					0,07
▪ Sí	59,90 ± 7,54	82,5	62,0	43,9	
▪ No	31,14 ± 4,91	84,4	37,2	0	
Segunda RF					0,61
▪ Sí	44,51 ± 6,09	100	67,5	0	
▪ No	51,81 ± 6,74	79,5	50,9	36,1	
Efectividad Segunda RF^α					0,79
▪ Sí	40,62 ± 5,11	100	66,7		
▪ No	44,85 ± 13,77	100	66,7	0	
Recidiva					0,61
▪ Sí	49,71 ± 6,59	87,2	52,0	28,4	
▪ No	56,08 ± 10,36	76,0	61,0	48,8	
Lugar de recidiva^β					< 0,01
▪ Hepática	50,85 ± 6,66	89,5	53,4	29,1	
▪ Mixta	5,58 ± 0	0			
Tratamiento de la recidiva^β					< 0,01
▪ Sí	75,54 ± 9,17	100	82,6	63,6	
▪ No	24,67 ± 3,81	76,4	24,4	0	
Tipo tratamiento de la recidiva^β					< 0,01
▪ Curativo	87,06 ± 11,20	100	88,9	76,2	
▪ QETA	59,19 ± 11,72	100	75,0	33,3	
▪ Sorafenib o sintomático	24,67 ± 3,81	76,4	24,4	0	
Tiempo hasta recidiva^β					< 0,01
▪ ≤ 1 año	27,47 ± 3,60	81,6	35,6	0	
▪ > 1 año	89,00 ± 9,20	100	84,6	76,2	
Causa de éxitus tardío[€]					0,02
▪ Recidiva CHC	25,50 ± 4,89	73,3	33,3	0	
▪ Hepatopatía	19,96 ± 3,32	69,2	15,4	0	
▪ Tratamiento no efectivo	17,34 ± 0	100	0		
▪ Nuevos tumores	6,63 ± 2,59	0			
▪ Otras causas	35,28 ± 6,27	100	50,0	0	
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo pacientes con recidiva			
δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		€: sólo pacientes que han fallecido			
α: sólo pacientes que se han sometido a una segunda RF		p ^α : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			

5.9.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global tras la ablación por radiofrecuencia

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante de la SG mediante una regresión de Cox. Hemos encontrado como factores de riesgo independientes que afectan a la SG la realización de un tratamiento combinado sobre el mismo CHC con un HR 3,20 ($p = 0,007$, IC95%: 1,365-7,529) y la aparición de recidiva durante el primer año tras la RF con un HR 5,31 ($p = 0,014$, IC95%: 1,408-20,047). Así mismo, hallamos factores protectores que actúan de manera independiente sobre la SG que son un período de tiempo > 25 días desde el diagnóstico del CHC hasta su presentación en comité con un HR 0,23 ($p = 0,005$,

IC95%: 0,083-0,640) y el realizar un tratamiento sobre la recidiva con un HR 0,13 (p = 0,016, IC95%: 0,027-0,689).

5.10 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

Para analizar los factores que influyen en la aparición de la recidiva tumoral en los pacientes sometidos a RH, se unirán los grupos del ASB y RAS que se incluirán como una variable más dentro de las variables epidemiológicas.

No se incluirán los pacientes fallecidos durante el postoperatorio inmediato, de forma que, de los 55 pacientes sometidos a RH, entrarán en el análisis de la recidiva tumoral 52 pacientes (94,55%). La recurrencia al final del estudio es del 57,7% (30 pacientes), el 76,7% (23 pacientes) a nivel hepático, el 13,3% (4 pacientes) extrahepático y el 10,0% (3 pacientes) mixto.

5.10.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

No hay diferencias en la recidiva tumoral entre el grupo ASB (57,1%) y el RAS (57,9%). La recidiva en pacientes ≤ 65 años es del 60,9% frente a 55,2% en mayores (p = 0,78). En el hombre, la recurrencia es del 59,5% frente a la mujer del 50,0% (p = 0,72). Tampoco influye en la aparición de recidiva la existencia de cardiopatía (p = 0,51), broncopatía (p = 0,31), diabetes mellitus (p = 0,76) ni otras patologías médicas (p = 0,74) (Tabla 70).

Tabla 70. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Procedencia		1,00
▪ ASB	8/14 (57,1%)	
▪ RAS	22/38 (57,9%)	
Edad		0,78
▪ ≤ 65 años	14/23 (60,9%)	
▪ > 65 años	16/29 (55,2%)	
Sexo		0,72
▪ Hombre	25/42 (59,5%)	
▪ Mujer	5/10 (50,0%)	
Comorbilidad		
▪ Cardiopatía	6/13 (46,2%)	0,51
▪ Broncopatía	5/12 (41,7%)	0,31
▪ Diabetes	9/17 (52,9%)	0,76
▪ Otras	24/40 (60,0%)	0,74
Significación estadística p < 0,05		

La existencia de enfermedad hepática de base (cirrosis o hepatitis crónica) no influye en la aparición de recidiva tumoral (57,1% cuando hay vs 58,3% cuando no existe, $p = 1,00$). La recidiva en pacientes con cirrosis es de 52,2% frente al resto de pacientes que es de 62,1% ($p = 0,57$). No hay diferencia estadísticamente significativa entre causas de cirrosis, que es del 50,0% en origen etílico, del 58,3% vírico, del 25,0% etílico más vírico y del 100% hemocromatosis (Tabla 71).

La etiología vírica conlleva una recidiva tumoral del 50,0% vs 57,1% otras etiologías ($p = 1,00$) y no influye el tipo de virus ($p = 0,66$). La recurrencia en pacientes con hepatopatía de origen enólico es del 40,0% frente al 61,5% en hepatopatías de otras etiologías ($p = 0,41$). Cuando el alcohol actúa como única causa de la hepatopatía, la recidiva es del 50,0% frente a cuando se asocia a algún virus hepatotrope que es del 25,0% ($p = 0,57$) (Tabla 71).

En los pacientes no cirróticos, la recidiva tumoral en la hemocromatosis es del 100%, en el VHC del 75,0% y pacientes con el hígado sano del 58,3% ($p = 1,00$) (Tabla 71).

La recurrencia en pacientes con sintomatología al diagnóstico del CHC es del 50,0% frente al 60,0% en pacientes asintomáticos ($p = 0,74$). Tampoco se alcanza nivel estadísticamente significativo en cuanto a la causa que motivó el diagnóstico del CHC ($p = 0,85$), el nivel de bilirrubina total ($p = 0,73$), de AFP ($p = 0,64$) ni la función hepática según la clasificación de Child-Pugh ($p = 0,50$) (Tabla 71).

Tabla 71. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Enfermedad hepática		1,00
▪ Sí	16/28 (57,1%)	
▪ No	14/24 (58,3%)	
Cirrosis		0,57
▪ Sí	12/23 (52,2%)	
▪ No	18/29 (62,1%)	
Tipo de cirrosis^a		0,62
▪ Etilica	3/6 (50,0%)	
▪ Vírica	7/12 (58,3%)	
▪ Etilica + vírica	1/4 (25,0%)	
▪ Hemocromatosis	1/1 (100%)	
Etiología vírica^a		1,00
▪ Sí	8/16 (50,0%)	
▪ No	4/7 (57,1%)	
Agente viral implicado^b		0,66
▪ VHB	1/2 (50,0%)	
▪ VHC	7/14 (50,0%)	
Etiología enólica^a		0,41
▪ Sí	4/10 (40,0%)	
▪ No	8/13 (61,5%)	
Participación del alcohol^c		0,57

▪ Sólo	3/6 (50,0%)	
▪ Asociado a virus	1/4 (25,0%)	
No cirrosis		1,00
▪ Hígado sano	14/24 (58,3%)	
▪ VHC	3/4 (75,0%)	
▪ Hemocromatosis	1/1 (100%)	
Sintomatología al diagnóstico		0,74
▪ Sí	6/12 (50,0%)	
▪ No	24/40 (60,0%)	
Motivo diagnóstico del CHC		0,85
▪ Control hepatopatía	12/21 (57,1%)	
▪ Descompensación	1/1 (100%)	
▪ Síndrome constitucional	2/5 (40,0%)	
▪ Alteraciones analíticas	3/4 (75,0%)	
▪ Dolor abdominal	2/5 (40,0%)	
▪ Control otras patologías	10/16 (62,5%)	
Bilirrubina total		0,73
▪ $\leq 1,2$ mg/dl	25/43 (58,1%)	
▪ $> 1,2$ mg/dl	4/6 (66,7%)	
▪ No conocido	1/3 (33,3%)	
AFP		0,64
▪ ≤ 200 ng/ml	20/32 (62,5%)	
▪ > 200 ng/ml	3/6 (50,0%)	
▪ No conocido	7/14 (50,0%)	
Child-Pugh		0,50
▪ A	28/50 (56,0%)	
▪ B	2/2 (100%)	
α : sólo se incluyen pacientes con cirrosis		€: sólo se incluyen pacientes cirrosis alcohólica
β : sólo se incluyen pacientes cirrosis vírica		Significación estadística $p < 0,05$

5.10.2 Estudio de variables diagnósticas

5.10.2.1 Prueba diagnóstica

La recidiva tumoral en pacientes en los que la RM y/o el TC diagnosticaron el CHC es del 50,0% frente al 68,2% en los pacientes en los que estas pruebas no fueron determinantes ($p = 0,22$, Tabla 72).

5.10.2.2 Tamaño tumoral

La recurrencia en lesiones con un tamaño ≤ 3 cm es del 55,6%, del 60,0% entre 3-5 cm y del 57,9% en las > 5 cm ($p = 1,00$). No influye al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 72).

La suma del total de lesiones tampoco parece ser decisivo en la recidiva tumoral que es del 56,3%, 53,3% y 61,9% en sumas ≤ 3 cm, entre 3-5 cm y > 5 cm, respectivamente ($p = 0,88$). No influye al colocar el punto de corte en los 3 cm ni en los 5 cm (Tabla 72).

5.10.2.3 Focalidad tumoral y enfermedad a distancia

Obtenemos en nuestra serie una recidiva en CHC solitarios del 54,3% frente al 83,3% en los multifocales ($p = 0,22$). La existencia de metástasis pulmonar no influye en la recidiva local ($p = 1,00$) (Tabla 72).

Tabla 72. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Diagnóstico por RM y/o TC		0,22
▪ Sí	15/30 (50,0%)	
▪ No	15/22 (68,2%)	
Tamaño LOE mayor		1,00
▪ ≤ 3 cm	10/18 (55,6%)	
▪ 3-5 cm	9/15 (60,0%)	
▪ > 5 cm	11/19 (57,9%)	
Tamaño LOE mayor ≥ 3 cm		1,00
▪ Sí	10/18 (55,6%)	
▪ No	20/34 (58,8%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm		1,00
▪ Sí	19/33 (57,6%)	
▪ No	11/19 (57,9%)	
Suma tamaño total de LOES		0,88
▪ ≤ 3 cm	9/16 (56,3%)	
▪ 3-5 cm	8/15 (53,3%)	
▪ > 5 cm	13/21 (61,9%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm		1,00
▪ Sí	9/16 (56,3%)	
▪ No	21/36 (58,3%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm		0,77
▪ Sí	17/31 (54,8%)	
▪ No	13/21 (61,9%)	
Focalidad		0,22
▪ Solitario	25/46 (54,3%)	
▪ Multifocal	5/6 (83,3%)	
Enfermedad pulmonar		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	29/51 (56,9%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.10.3 Estudio de variables previas a la resección hepática

5.10.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

La recidiva es del 65,5% cuando este tiempo es ≤ 20 días, del 36,8% cuando es mayor y, cuando no se conoce, del 100% ($p = 0,02$, Tabla 73),

5.10.3.2 Evolución en lista de espera

La recidiva cuando el período hasta la RH es ≤ 70 días es del 65,5%, del 40,0% cuando es mayor y, cuando se desconoce, del 100% ($p = 0,05$). La recurrencia cuando el período hasta el primer tratamiento del CHC es ≤ 60 días es del 59,3%, del 50,0% cuando es mayor y, cuando no se conoce, del 100% ($p = 0,28$) (Tabla 73).

En los CHC que no cumplen los CM, la recurrencia alcanza el 63,6% frente a los que los cumplen que es del 53,3% ($p = 0,57$). Cuando se realiza un tratamiento combinado para el mismo CHC, la recidiva tumoral es del 60,0% frente al 57,4% en los que no es necesario ($p = 1,00$) (Tabla 73).

Tabla 73. Relación recidiva tumoral con variables previas a resección hepática		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días		0,02
▪ Sí	19/29 (65,5%)	
▪ No	7/19 (36,8%)	
▪ No conocido	4/4 (100%)	
Tiempo medio hasta RH ≤ 70 días		0,05
▪ Sí	19/29 (65,5%)	
▪ No	8/20 (40,0%)	
▪ No conocido	3/3 (100%)	
Tiempo hasta 1° tratamiento ≤ 60 días		0,28
▪ Sí	16/27 (59,3%)	
▪ No	11/22 (50,0%)	
▪ No conocido	3/3 (100%)	
Excede Criterios de Milán		0,57
▪ Sí	14/22 (63,6%)	
▪ No	16/30 (53,3%)	
Tratamiento combinado		1,00
▪ Sí	3/5 (60,0%)	
▪ No	27/47 (57,4%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.10.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

La recidiva tumoral no parece estar influenciada por la transfusión de hematíes ($p = 0,62$) ni de plasma ($p = 1,00$) durante la cirugía (Tabla 74).

La recurrencia en pacientes sometidos a resecciones atípicas es del 69,2%, en segmentectomías del 50,0% y en resecciones mayores del 50,0% ($p = 0,46$). La realización de la maniobra de Pringle conlleva una recidiva del 40,0% frente al 59,6% cuando no se realiza ($p = 0,63$) (Tabla 74).

La recidiva en pacientes que padecen algún tipo de complicación durante el postoperatorio inmediato es del 66,7% vs el 52,9% en los que no se producen ($p = 0,39$).

En pacientes que tienen insuficiencia hepática, la recidiva es del 60,0% y en los que no del 57,4% ($p = 1,00$). La recurrencia ante una complicación quirúrgica es del 72,7% frente al 53,7% cuando no hay ($p = 0,31$) y no influye el tipo de complicación quirúrgica producida ($p = 1,00$). La recidiva ante alguna complicación médica es del 69,2% vs 53,8% cuando no se producen ($p = 0,51$) y tampoco influye el tipo de complicación médica ($p = 0,65$). Tampoco afecta a la recurrencia la estancia hospitalaria ($p = 1,00$) ni el reingreso ($p = 0,71$) (Tabla 74).

Tabla 74. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Transfusión de hemáties		0,62
▪ Sí	3/4 (75,0%)	
▪ No	27/48 (56,3%)	
Transfusión de plasma		1,00
▪ Sí	1/2 (50,0%)	
▪ No	29/50 (58,0%)	
Tipo de resección		0,46
▪ Segmentectomía	15/30 (50,0%)	
▪ Resección mayor	6/3 (50,0%)	
▪ Resección atípica	9/13 (69,2%)	
Maniobra de Pringle		0,63
▪ Sí	2/5 (40,0%)	
▪ No	28/47 (59,6%)	
Morbilidad		0,39
▪ Sí	12/18 (66,7%)	
▪ No	18/34 (52,9%)	
Insuficiencia hepática		1,00
▪ Sí	3/5 (60,0%)	
▪ No	27/47 (57,4%)	
Complicación quirúrgica		0,31
▪ Sí	8/11 (72,7%)	
▪ No	22/41 (53,7%)	
Tipo complicación quirúrgica^a		1,00
▪ Fístula biliar	3/5 (60,0%)	
▪ Colección intraabdominal	3/4 (75,0%)	
▪ Complicación pared abdominal	2/2 (100%)	
Complicación médica		0,51
▪ Sí	9/13 (69,2%)	
▪ No	21/39 (53,8%)	
Tipo complicación médica^β		0,65
▪ Respiratoria	4/6 (66,7%)	
▪ Respiratoria + renal	1/1 (100%)	
▪ Cardíaca	0/1 (0%)	
▪ Otras	4/5 (80,0%)	
Estancia hospitalaria ≤ 8 días		1,00
▪ Sí	21/36 (58,3%)	
▪ No	9/16 (56,3%)	
Reingreso		0,71
▪ Sí	6/9 (66,7%)	
▪ No	24/43 (55,8%)	
α: sólo pacientes con complicación quirúrgica Significación estadística $p < 0,05$		
β: sólo pacientes con complicación médica		

5.10.5 Estudio de variables patológicas

5.10.5.1 *Tamaño de lesión de mayor diámetro*

La recurrencia tumoral es del 52,6% cuando la lesión es ≤ 3 cm, del 41,7% entre 3 y 5 cm y del 71,4% en > 5 cm ($p = 0,24$). No influye al colocar el punto de corte en los 3 cm ($p = 0,77$) ni en los 5 cm ($p = 0,15$) (Tabla 75).

5.10.5.2 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

La recidiva es del 50,0% cuando la suma de todas las lesiones es ≤ 3 cm, del 46,2% entre 3 y 5 cm y del 71,4% en > 5 cm ($p = 0,25$). No influye al colocar el punto de corte en los 3 cm ($p = 0,55$) ni en los 5 cm ($p = 0,15$) (Tabla 75).

5.10.5.3 *Focalidad y satelitosis*

La recurrencia en CHC solitarios es del 52,2% vs 100% en CHC multifocales ($p = 0,03$). También es determinante para la aparición de recidiva tumoral la existencia de satelitosis (100% vs 52,2%, $p = 0,03$) (Tabla 75).

5.10.5.4 *Invasión vascular, ganglionar, CHC extrahepático*

La recurrencia cuando existe invasión vascular es del 80,0% frente a cuando no la hay que es del 52,4% ($p = 0,16$), sin influir si ésta es microvascular o macrovascular ($p = 1,00$). Tampoco es determinante la existencia de afectación ganglionar ($p = 1,00$) ni la existencia de CHC extrahepático en el momento de la cirugía ($p = 1,00$) (Tabla 75).

5.10.5.5 *Criterios de Milán*

Los pacientes que exceden los CM presentan una recidiva tumoral del 71,4% frente a aquéllos que los cumplen que es del 48,4% ($p = 0,15$, Tabla 75).

Tabla 75. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (I)		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Tamaño de LOE mayor		0,24
▪ ≤ 3 cm	10/19 (52,6%)	
▪ 3-5 cm	5/12 (41,7%)	
▪ > 5 cm	15/21 (71,4%)	
Tamaño de LOE mayor ≤ 3 cm		0,77
▪ Sí	10/19 (52,6%)	
▪ No	20/33 (60,0%)	
Tamaño de LOE mayor ≤ 5 cm		0,15
▪ Sí	15/31 (48,4%)	
▪ No	15/21 (71,4%)	
Suma tamaño total de LOES		0,25
▪ ≤ 3 cm	9/18 (50,0%)	
▪ 3-5 cm	6/13 (46,2%)	
▪ > 5 cm	15/21 (71,4%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm		0,55
▪ Sí	9/18 (50,0%)	
▪ No	21/34 (61,8%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm		0,15
▪ Sí	15/31 (48,4%)	
▪ No	15/21 (71,4%)	
Focalidad		0,03
▪ Solitario	24/46 (52,2%)	
▪ Multifocal	6/6 (100%)	
Satelitosis		0,03
▪ Sí	6/6 (100%)	
▪ No	24/46 (52,2%)	
Invasión Vascular		0,16
▪ Sí	8/10 (80,0%)	
▪ No	22/42 (52,4%)	
Tipo afectación vascular^a		1,00
▪ Microscópica	6/7 (85,7%)	
▪ Macroscópica	2/3 (66,7%)	
Afectación ganglionar		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	29/51 (56,9%)	
CHC extrahepático intraoperatorio		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	29/51 (56,9%)	
Excede Criterios de Milán		0,15
▪ Sí	15/21 (71,4%)	
▪ No	15/31 (48,4%)	
Significación estadística p < 0,05		α: sólo pacientes que presentan invasión vascular

5.10.5.6 Existencia de cápsula

La recurrencia es del 51,6% cuando el CHC presenta cápsula, del 60,0% cuando está ausente y del 66,7% cuando se desconoce este dato (p = 0,72, Tabla 76).

5.10.5.7 Distancia al borde de resección

Si bien hemos hallado un 100% de recidiva cuando el borde de resección está afecto frente a un 55,1% cuando no lo está, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Dentro de los pacientes con margen de resección libre, sí hemos obtenido una mayor recidiva cuando el margen de resección se sitúa a $\leq 0,5$ cm (64,7%) frente a cuando está a $> 0,5$ cm (23,1%); la recidiva es del 100% cuando, aun estando el margen libre, desconocemos cuál es la distancia ($p < 0,01$) (Tabla 76).

5.10.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

La recidiva tumoral no parece estar influenciada por el grado de diferenciación celular que es del 60,0% en CHC con grado I-II y del 52,9% en grado III-IV ($p = 0,76$). Tampoco parece influir en la recidiva tumoral la existencia de la variante fibrolamelar ($p = 0,50$) (Tabla 76).

Tabla 76. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (II)		
Variables	Recidiva tumoral (30/52)	p
Encapsulado^a		0,72
▪ Sí	16/31 (51,6%)	
▪ No	6/10 (60,0%)	
▪ No conocido	6/9 (66,7%)	
Borde de resección afecto		0,25
▪ Sí	3/3 (100%)	
▪ No	27/49 (55,1%)	
Distancia al borde de resección^a		$< 0,01$
▪ $\leq 0,5$ cm	22/34 (64,7%)	
▪ $> 0,5$ cm	3/13 (23,1%)	
▪ No conocido	2/2 (100%)	
Grado de diferenciación celular		0,90
▪ I	7/10 (70,0%)	
▪ II	11/20 (55,0%)	
▪ III	8/15 (53,3%)	
▪ IV	1/2 (50,0%)	
▪ Necrosis tumoral	0/1 (0%)	
▪ No conocido	1/2 (50,0%)	
Grado diferenciación por grupos celular^a		0,76
▪ I-II	18/30 (60,0%)	
▪ III-IV	9/17 (52,9%)	
Variante fibrolamelar ^β	2/2 (100%)	0,50

α: se excluyen CHC fibrolamelar, los que presentan necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida
β: se excluyen los tumores con necrosis tumoral y con anatomía patológica desconocida
Significación estadística $p < 0,05$

5.10.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras la resección hepática

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. No hallamos variables que influyan de manera independiente en la recidiva en estos pacientes.

5.11 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Para analizar los factores que influyen en la aparición de la recidiva tumoral sometidos a TH, se unirán los grupos del ASB y RAS que se incluirán como una variable más dentro de las variables epidemiológicas.

No se incluirán los pacientes fallecidos durante el postoperatorio inmediato, de forma que, de los 69 pacientes sometidos a TH, entrarán en el análisis de la recidiva tumoral 64 pacientes (92,75%). La recurrencia al final del estudio es del 12,5% (8 pacientes), el 37,5% (3 pacientes) se producen a nivel hepático, el 37,5% (3 pacientes) extrahepático y el 25,0% (2 pacientes) mixto.

5.11.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

No influye en la recidiva tumoral el lugar de procedencia (grupo ASB 13,0% vs grupo RAS 12,2%, $p = 1,00$). No son determinantes la edad (≤ 60 años 9,4% vs > 60 años 15,6%, $p = 0,70$) ni el sexo (hombre 12,5% vs mujer 12,5%, $p = 1,00$). Tampoco parece estar relacionado con la recurrencia la existencia de cardiopatía ($p = 0,63$), broncopatía ($p = 0,20$), diabetes mellitus ($p = 0,69$) ni otras patologías médicas ($p = 0,46$) (Tabla 77).

Tabla 77. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
Procedencia		1,00
▪ ASB	3/23 (13,0%)	
▪ RAS	5/41 (12,2%)	
Edad		0,70
▪ ≤ 60 años	3/32 (9,4%)	
▪ > 60 años	5/32 (15,6%)	
Sexo		1,00
▪ Hombre	7/56 (12,5%)	
▪ Mujer	1/8 (12,5%)	
Comorbilidad		
▪ Cardiopatía	2/12 (16,7%)	0,63
▪ Broncopatía	2/7 (28,6%)	0,20
▪ Diabetes	2/24 (8,3%)	0,69
▪ Otras	3/33 (9,1%)	0,46
Significación estadística $p < 0,05$		

La gran mayoría de los pacientes trasplantados presentan cirrosis, salvo un paciente que presenta hepatitis crónica por VHB, y no hay diferencias estadísticas significativas en cuanto a la recidiva. La recurrencia es mayor en pacientes cuyo origen es etílico y vírico (28,6%) frente a un origen sólo vírico etiológico (11,8%) o sólo enólico (3,1%) ($p = 0,03$, Tabla 78).

La etiología vírica presenta una recidiva del 21,9% frente al 3,1% cuando no está presente ningún virus hepatotrope ($p = 0,05$) y no influye el tipo de virus. La recurrencia cuando el alcohol actúa como agente etiológico es del 10,9% frente al 16,7% cuando no está presente ($p = 0,67$). Teniendo en cuenta sólo los pacientes en los que el alcohol está presente, la recidiva es del 3,1% cuando actúa sólo frente al 28,6% cuando lo hace conjuntamente con algún virus hepatotrope ($p = 0,02$) (Tabla 78).

La existencia de sintomatología al momento del diagnóstico del CHC supone una recidiva del 0% vs 16,3% cuando el diagnóstico del CHC se lleva a cabo en un paciente asintomático ($p = 0,18$). Tampoco parece influir en la recidiva la causa que motivó el diagnóstico del CHC ($p = 0,59$). Objetivamos una mayor recidiva en aquellos pacientes con cifras de bilirrubina total $\leq 1,2$ mg/dl (20,6%) frente a una bilirrubina mayor (3,3%) ($p = 0,05$). Las cifras de AFP no influyen en la aparición de recurrencia ($p = 0,47$) ni la función hepática medida por la clasificación de Child-Pugh ($p = 1,00$) ni por la clasificación de MELD ($p = 0,58$) (Tabla 78).

Tabla 78. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
Cirrosis		0,12
▪ Sí	7/63 (11,1%)	
▪ No	1/1 (100%)	
Tipo de cirrosis^α		0,03
▪ Etilica	1/32 (3,1%)	
▪ Vírica	3/17 (11,8%)	
▪ Etilica + vírica	4/14 (28,6%)	
Etiología vírica		0,05
▪ Sí	7/32 (21,9%)	
▪ No	1/32 (3,1%)	
Agente viral implicado^β		0,66
▪ VHB	4/14 (28,6%)	
▪ VHC	3/18 (16,7%)	
Etiología enólica		0,67
▪ Sí	5/46 (10,9%)	
▪ No	3/18 (16,7%)	
Participación del alcohol^ε		0,02
▪ Sólo	1/32 (3,1%)	
▪ Asociado a virus	4/14 (28,6%)	
Sintomatología al diagnóstico		0,18
▪ Sí	0/15 (0%)	
▪ No	8/49 (16,3%)	
Motivo diagnóstico del CHC		0,59
▪ Control hepatopatía	8/47 (17,0%)	
▪ Descompensación	0/12 (0%)	
▪ Síndrome constitucional	0/2 (0%)	
▪ Alteraciones analíticas	0/1 (0%)	
▪ Control por otras patologías	0/1 (0%)	
▪ No conocido	0/1 (0%)	
Bilirrubina total		0,05
▪ ≤ 1,2 mg/dl	7/34 (20,6%)	
▪ > 1,2 mg/dl	1/30 (3,3%)	
AFP		0,47
▪ ≤ 200 ng/ml	8/49 (16,3%)	
▪ > 200 ng/ml	0/4 (0%)	
▪ No conocido	0/11 (0%)	
Child-Pugh		1,00
▪ A	6/42 (14,3%)	
▪ B	2/18 (11,1%)	
▪ C	0/4 (0%)	
MELD		0,58
▪ 6-14	8/47 (14,5%)	
▪ ≥ 15	0/9 (0%)	
α: sólo pacientes con cirrosis		€: sólo pacientes con etiología alcohólica
β: sólo pacientes con etiología vírica		Significación estadística p < 0,05

5.11.2 Estudio de variables diagnósticas

5.11.2.1 Prueba diagnóstica

La recidiva tumoral si el diagnóstico es llevado a cabo por la RM y/o TC es del 10,3% frente al 33,3% cuando no influyen estas técnicas (p = 0,15, Tabla 79).

5.11.2.2 Tamaño tumoral

La recidiva es del 4,7% en lesiones ≤ 3 cm, 27,8% entre 3 y 5 cm y 33,3% en > 5 cm ($p = 0,01$). Si colocamos el punto de corte a los 3 cm, en ≤ 3 cm la recidiva es del 4,7% vs 28,6% en mayores ($p = 0,01$). No influye al colocarlo en los 5 cm (Tabla 79).

Si tenemos en cuenta la suma de los diámetros de todas las lesiones, la recidiva es del 0% en ≤ 3 cm, 31,6% entre 3 y 5 cm y 20,0% en > 5 cm ($p < 0,01$). Al colocar el punto de corte en los 3 cm, la recidiva es del 0% en ≤ 3 cm vs 27,6% en mayores ($p < 0,01$). No influye al colocarlo en los 5 cm (Tabla 79).

5.11.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal

La recidiva es del 8,5% en CHC solitario/incidental vs al 23,5% en multifocales ($p = 0,19$) y asciende al 50,0% con la existencia de trombosis portal vs 10,0% cuando no existe ($p = 0,07$) (Tabla 79).

Tabla 79. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
Diagnóstico por RM y/o TC		0,15
▪ Sí	6/58 (10,3%)	
▪ No	2/6 (33,3%)	
Tamaño LOE mayor		0,01
▪ ≤ 3 cm	2/43 (4,7%)	
▪ 3-5 cm	5/18 (27,8%)	
▪ > 5 cm	1/3 (33,3%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm		0,01
▪ Sí	2/43 (4,7%)	
▪ No	6/21 (28,6%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm		0,33
▪ Sí	7/61 (11,5%)	
▪ No	1/3 (33,3%)	
Suma tamaño total de LOES		$< 0,01$
▪ ≤ 3 cm	0/35 (0%)	
▪ 3-5 cm	6/19 (31,6%)	
▪ > 5 cm	2/10 (20,0%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm		$< 0,01$
▪ Sí	0/35 (0%)	
▪ No	8/29 (27,6%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm		0,60
▪ Sí	6/54 (11,1%)	
▪ No	2/10 (20,0%)	
Focalidad		0,19
▪ Solitario/incidental	4/47 (8,5%)	
▪ Multifocal	4/17 (23,5%)	
Trombosis portal		0,07
▪ Sí	2/4 (50,0%)	
▪ No	6/60 (10,0%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.11.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático

5.11.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

La recidiva tumoral es del 3,2% cuando este tiempo es ≤ 20 días, del 23,3% cuando es mayor y, cuando se desconoce, del 0% ($p = 0,07$, Tabla 80).

5.11.3.2 Evolución en lista de espera

Si el tiempo hasta el TH es ≤ 90 días, la recidiva es del 8,6% vs 17,2% cuando es mayor ($p = 0,45$). La recurrencia es del 12,8% cuando el tiempo hasta el primer tratamiento sobre el CHC es ≤ 60 días, del 13,6% cuando es mayor y, cuando se desconoce, del 0% ($p = 1,00$) (Tabla 80).

La recidiva en CHC que exceden los CM es del 23,1% frente al 9,8% cuando los cumplen ($p = 0,34$). La recurrencia cuando no se precisó un tratamiento combinado es del 8,0% frente a cuando se realizó que es del 15,4% ($p = 0,46$), y dentro de éstos últimos, la recidiva es del 18,2% cuando este tratamiento se realizó con intención de downstaging frente al 14,3% cuando no se llevó a cabo con dicha intención ($p = 1,00$) (Tabla 80).

Tabla 80. Relación recidiva tumoral con variables previas al trasplante hepático		
Variablen	Recidiva tumoral (8/64)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días		0,07
▪ Sí	1/31 (3,2%)	
▪ No	7/30 (23,3%)	
▪ No conocido	0/3 (0%)	
Tiempo medio hasta TH ≤ 90 días		0,45
▪ Sí	3/35 (8,6%)	
▪ No	5/29 (17,2%)	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días		1,00
▪ Sí	5/39 (12,8%)	
▪ No	3/22 (13,6%)	
▪ No conocido	0/3 (0%)	
Excede Criterios de Milán		0,34
▪ Sí	3/13 (23,1%)	
▪ No	5/51 (9,8%)	
Tratamiento combinado		0,46
▪ Sí	6/39 (15,4%)	
▪ No	2/25 (8,0%)	
Intención de Downstaging ^a		1,00
▪ Sí	2/11 (18,2%)	
▪ No	4/28 (14,3%)	
^a : sólo pacientes que recibieron tratamiento combinado		Significación estadística $p < 0,05$

5.11.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

La recidiva tumoral es del 4,3% cuando se transfundió hematíes durante la cirugía vs 17,1% en los que no se transfundieron ($p = 0,24$). Tampoco influye en la aparición de recurrencia la transfusión de plasma ($p = 1,00$), plaquetas ($p = 0,63$) ni el número total de hemoderivados ($p = 0,50$) (Tabla 81).

La presencia de morbilidad durante el postoperatorio inmediato presenta una recurrencia del 10,8% vs 14,8% cuando no existe ($p = 0,71$). El rechazo presenta una recidiva del 6,3% vs 14,6% cuando no hay ($p = 0,66$). Tampoco parece influir en la recidiva la existencia de complicación quirúrgica ($p = 0,24$), complicación médica ($p = 0,71$), estancia hospitalaria ($p = 1,00$) ni el reingreso ($p = 1,00$) (Tabla 81).

Tabla 81. Relación mortalidad postoperatoria con variables operatorias y postoperatorias		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
Transfusión de hematíes		0,24
▪ Sí	1/23 (4,3%)	
▪ No	7/41 (17,1%)	
Transfusión de plasma		1,00
▪ Sí	2/20 (10,0%)	
▪ No	6/44 (13,6%)	
Transfusión de plaquetas		0,63
▪ Sí	2/12 (16,7%)	
▪ No	6/52 (11,5%)	
Total hemoderivados ≤ 8 unidades ^a		0,50
▪ Sí	2/15 (13,3%)	
▪ No	0/10 (0%)	
Morbilidad		0,71
▪ Sí	4/37 (10,8%)	
▪ No	4/27 (14,8%)	
Rechazo		0,66
▪ Sí	1/16 (6,3%)	
▪ No	7/48 (14,6%)	
Complicación quirúrgica		0,24
▪ Sí	1/24 (4,2%)	
▪ No	7/40 (17,5%)	
Complicación médica		0,71
▪ Sí	3/30 (10,0%)	
▪ No	5/34 (14,7%)	
Estancia hospitalaria ≤ 25 días		1,00
▪ Sí	6/47 (12,8%)	
▪ No	2/17 (11,8%)	
Reingreso		1,00
▪ Sí	1/7 (14,3%)	
▪ No	7/57 (12,3%)	
^a : sólo pacientes que reciben transfusión		Significación estadística $p < 0,05$
^b : sólo pacientes con complicación quirúrgica		

5.11.5 Estudio de variables patológicas

5.11.5.1 *CHC incidental*

La recidiva del CHC incidental en la pieza de explante es del 0% frente al 12,9% cuando el CHC es conocido previamente ($p = 1,00$, Tabla 82).

5.11.5.2 *Tamaño de la lesión de mayor diámetro*

La recurrencia es del 7,7% lesiones ≤ 3 cm, 22,2% entre 3 y 5 cm y 66,7% en > 5 cm ($p = 0,01$). Si el punto de corte son los 3 cm, la recidiva es del 7,7% en ≤ 3 cm y del 33,3% cuando es > 3 cm ($p = 0,03$) y, si son los 5 cm, la recidiva es del 9,8% en ≤ 5 cm y del 66,7% en > 5 cm ($p = 0,03$) (Tabla 82).

5.11.5.3 *Suma de los diámetros de todas las lesiones*

La recurrencia es del 4,9% cuando esta suma es ≤ 3 cm, 14,3% entre 3 y 5 cm y 44,4% en > 5 m ($p < 0,01$). Si el punto de corte son 3 cm, la recidiva es del 4,9% en ≤ 3 cm y del 26,1% cuando es mayor ($p = 0,02$) y, si son los 5 cm, la recidiva es del 7,3% en ≤ 5 cm y del 44,4% en mayores ($p = 0,01$) (Tabla 82).

5.11.5.4 *Focalidad y satelitosis*

La recidiva es del 7,3% en CHC solitarios vs 21,7% en multifocales ($p = 0,12$), del 7,0% en CHC con ≤ 3 nódulos vs 57,1% con > 3 nódulos ($p < 0,01$), y, ante la existencia de satelitosis, del 50,0% vs 8,6% cuando no existe ($p = 0,02$) (Tabla 82).

5.11.5.5 *Invasión vascular, trombosis portal, CHC extrahepático*

La recidiva es del 33,3% cuando hay invasión vascular vs 10,3% cuando no existe ($p = 0,15$) y no influye el tipo de invasión. La recurrencia ante existencia de trombosis portal es del 33,3% vs 11,5% cuando no existe ($p = 0,33$) y es del 100% ante CHC con extensión extrahepática en el momento del TH vs 11,1% cuando están confinado al hígado ($p = 0,12$) (Tabla 82).

5.11.5.6 *Tratamiento downstaging y Criterios de Milán*

El downstaging efectivo presenta un 20,0% de recurrencia vs 11,3% cuando el CHC no precisa este tratamiento ($p = 0,60$). La recidiva fue del 55,6% en CHC que excedían los CM vs 5,5% entre los que los cumplían ($p < 0,01$) (Tabla 82).

Tabla 82. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (I)		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
CHC incidental		1,00
▪ Sí	0/2 (0%)	
▪ No	8/62 (12,9%)	
Tamaño de LOE mayor		0,01
▪ ≤ 3 cm	4/52 (7,7%)	
▪ 3-5 cm	2/9 (22,2%)	
▪ > 5 cm	2/3 (66,7%)	
Tamaño de LOE mayor ≤ 3 cm		0,03
▪ Sí	4/52 (7,7%)	
▪ No	4/12 (33,3%)	
Tamaño de LOE mayor ≤ 5 cm		0,03
▪ Sí	6/61 (9,8%)	
▪ No	2/3 (66,7%)	
Suma tamaño total de LOES		< 0,01
▪ ≤ 3 cm	2/41 (4,9%)	
▪ 3-5 cm	2/14 (14,3%)	
▪ > 5 cm	4/9 (44,4%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm		0,02
▪ Sí	2/41 (4,9%)	
▪ No	6/23 (26,1%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm		0,01
▪ Si	4/55 (7,3%)	
▪ No	4/9 (44,4%)	
Focalidad		0,12
▪ Solitario	3/41 (7,3%)	
▪ Multifocal	5/23 (21,7%)	
Número de LOES		< 0,01
▪ ≤ 3	4/57 (7,0%)	
▪ > 3	4/7 (57,1%)	
Satelitosis		0,02
▪ Sí	3/6 (50,0%)	
▪ No	5/58 (8,6%)	
Invasión Vascular		0,15
▪ Sí	2/6 (33,3%)	
▪ No	6/58 (10,3%)	
Tipo afectación vascular ^α		1,00
▪ Microscópica	1/4 (25,0%)	
▪ Macroscópica	1/2 (50,0%)	
Trombosis portal		0,33
▪ Sí	1/3 (33,3%)	
▪ No	7/31 (11,5%)	
CHC extrahepático intraoperatorio		0,12
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	7/63 (11,1%)	
Downstaging		0,60
▪ Efectivo	2/10 (20,0%)	
▪ No realizado	6/53 (11,3%)	
Excede Criterios de Milán		< 0,01
▪ Sí	5/9 (55,6%)	
▪ No	3/55 (5,5%)	
α: sólo pacientes que presentan invasión vascular	Significación estadística p < 0,05	
β: sólo pacientes sometidos a Downstaging		

5.11.5.7 Existencia de cápsula

La recurrencia es del 10,0% en CHC encapsulados, del 5,9% en los no encapsulados y en el 18,8% cuando este dato no se conoce ($p = 0,52$, Tabla 83).

5.11.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

La recidiva tumoral es del 3,2% en pacientes con un grado de diferenciación celular I-II frente a un 29,4% en grados III-IV ($p = 0,01$). La variante fibrolamelar presenta una recidiva del 100% (sólo 1 paciente) frente al 11,5% en el resto de pacientes ($p = 0,12$). La presencia de necrosis tumoral confiere un 7,7% de recurrencias frente a una 14,3% en el resto de pacientes ($p = 1,00$) (Tabla 83).

Tabla 83. Relación recidiva tumoral con variables patológicas (II)		
Variables	Recidiva tumoral (8/64)	p
Encapsulado^a		0,52
▪ Sí	3/30 (10,0%)	
▪ No	1/17 (5,9%)	
▪ No conocido	3/16 (18,8%)	
Grado de diferenciación celular		0,10
▪ I	0/15 (0%)	
▪ II	1/16 (6,3%)	
▪ III	4/14 (28,6%)	
▪ IV	1/3 (33,3%)	
▪ Necrosis tumoral	1/13 (7,7%)	
▪ No conocido	0/2 (0%)	
Grado diferenciación por grupos celular^a		0,01
▪ I-II	1/31 (3,2%)	
▪ III-IV	5/17 (29,4%)	
Variante fibrolamelar		0,12
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	7/61 (11,5%)	
Necrosis tumoral		1,00
▪ Sí	1/13 (7,7%)	
▪ No	7/49 (14,3%)	
^a : se excluyen pacientes con CHC fibrolamelar, los que presentan necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida		
Significación estadística $p < 0,05$		

5.11.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras el trasplante hepático

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. Hemos encontrado que el no cumplimiento de los CM es un factor de riesgo independiente

para la aparición de recidiva en pacientes trasplantados con un OR 21,66 ($p = 0,001$, IC95%: 3,743-125,415).

5.12 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

Para analizar los factores que influyen en la aparición de la recidiva tumoral, se unirán los grupos del ASB y RAS que se incluirán como una variable más dentro de las variables epidemiológicas.

No se incluirán los pacientes fallecidos durante el postoperatorio inmediato, de forma que, de los 68 pacientes sometidos a RF, entrarán en el análisis de la recidiva tumoral 64 pacientes (94,11%). La recurrencia al final del estudio es del 64,1% (41 pacientes), el 95,1% (39 pacientes) a nivel hepático y el 4,9% (2 pacientes) mixto.

5.12.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La procedencia del paciente no influye en la recidiva tumoral (grupo ASB 64,3% vs 63,9% en RAS, $p = 1,00$). La edad tampoco es determinante (59,3% en ≤ 70 años vs 67,6% en > 70 años, $p = 0,60$) ni el sexo (62,7% en hombres vs 69,2% en mujeres, $p = 0,75$). Tampoco lo son existencia de cardiopatía ($p = 0,57$), broncopatía ($p = 0,32$), diabetes mellitus (0,76) ni otras patologías médicas ($p = 0,28$) (Tabla 84).

Tabla 84. Relación recidiva tumoral con variables epidemiológicas		
Variables	Recidiva tumoral (41/64)	p
Procedencia		1,00
▪ ASB	18/28 (64,3%)	
▪ RAS	23/36 (63,9%)	
Edad		0,60
▪ ≤ 70 años	16/27 (59,3%)	
▪ > 70 años	25/37 (67,6%)	
Sexo		0,75
▪ Hombre	32/51 (62,7%)	
▪ Mujer	9/13 (69,2%)	
Comorbilidad		
▪ Cardiopatía	12/17 (70,6%)	0,57
▪ Broncopatía	6/12 (50,0%)	0,32
▪ Diabetes	11/16 (68,8%)	0,76
▪ Otras	28/40 (70,0%)	0,28
Significación estadística $p < 0,05$		

La existencia de cirrosis no influye en la recurrencia (62,9% vs 100%, $p = 0,53$) ni tampoco el origen de la misma (etílica del 60,0%, vírica del 64,0%, etílica más vírica del 70,0% y por hemocromatosis del 57,1%, $p = 0,94$) (Tabla 85).

La recidiva es del 66,7% cuando en los que la hepatopatía está implicada un virus hepatotropo mientras que es del 60,7% cuando la etiología es distinta ($p = 0,79$). Dentro de los pacientes con etiología vírica, no influye el tipo de virus (80,0% VHB, 66,7% VHC y 0% VHB + VHC, $p = 0,54$). La recurrencia es del 63,3% si el alcohol contribuye a la cirrosis frente al 64,7% cuando no está presente ($p = 1,00$). Cuando el alcohol actúa sólo, la recidiva es del 60,0% frente al 70,0% cuando actúa conjuntamente con un virus hepatotropo ($p = 0,70$) (Tabla 85).

La sintomatología al diagnóstico del CHC no determina la recurrencia (60,0% cuando el paciente presenta clínica y 64,8% cuando está asintomático, $p = 1,00$) ni la causa que motivó el diagnóstico tumoral ($p = 0,87$). La recidiva es del 53,8% cuando la bilirrubina total es $\leq 1,2$ mg/dl, del 76,5% cuando es mayor y del 87,5% cuando el valor es desconocido ($p = 0,11$). En cuanto al nivel de AFP, la recurrencia es del 65,5% cuando es ≤ 200 ng/ml, del 33,3% cuando es mayor y del 66,7% cuando se desconoce ($p = 0,62$). En pacientes con un grado A de la clasificación de Child-Pugh, la recidiva es del 66,1% frente al 50,0% en el grado B ($p = 0,44$) (Tabla 85).

Tabla 85. Relación recidiva tumoral con enfermedad hepática de base y variables funcionales		
Variables	Recidiva tumoral (41/64)	p
Cirrosis		0,53
▪ Sí	39/62 (62,9%)	
▪ No	2/2 (100%)	
Tipo de cirrosis^a		0,94
▪ Etílica	12/20 (60,0%)	
▪ Vírica	16/25 (64,0%)	
▪ Etílica + vírica	7/10 (70,0%)	
▪ Hemocromatosis	4/7 (57,1%)	
Etiología vírica		0,79
▪ Sí	24/36 (66,7%)	
▪ No	17/28 (60,7%)	
Agente viral implicado^b		0,54
▪ VHB	4/5 (80,0%)	
▪ VHC	20/30 (66,7%)	
▪ VHB + VHC	0/1 (0%)	
Etiología enólica		1,00
▪ Sí	19/30 (63,3%)	
▪ No	22/34 (64,7%)	
Participación del alcohol^c		0,70
▪ Sólo	12/20 (60,0%)	
▪ Asociado a virus	7/10 (70,0%)	
Sintomatología al diagnóstico		1,00
▪ Sí	6/10 (60,0%)	

▪ No	35/54 (64,8%)	
Motivo diagnóstico del CHC		0,87
▪ Control hepatopatía	29/47 (61,7%)	
▪ Descompensación	2/4 (50,0%)	
▪ Síndrome constitucional	3/5 (60,0%)	
▪ Alteraciones analíticas	2/2 (100%)	
▪ Dolor abdominal	1/1 (100%)	
▪ Control por otras patologías	4/5 (80,0%)	
Bilirrubina total		0,11
▪ $\leq 1,2$ mg/dl	21/39 (53,8%)	
▪ $> 1,2$ mg/dl	13/17 (76,5%)	
▪ No conocido	7/8 (87,5%)	
AFP		0,62
▪ ≤ 200 ng/ml	36/55 (65,5%)	
▪ > 200 ng/ml	1/3 (33,3%)	
▪ No conocido	4/6 (66,7%)	
Child-Pugh		0,44
▪ A	37/56 (66,1%)	
▪ B	4/8 (50,0%)	
α : sólo pacientes con cirrosis		ϵ : sólo con etiología alcohólica
β : sólo con etiología vírica		Significación estadística $p < 0,05$

5.12.2 Estudio de variables diagnósticas

5.12.2.1 Prueba diagnóstica

La recidiva es del 61,4% cuando el diagnóstico se realiza por RM y/o TC, mientras que es del 85,7% cuando estas pruebas no son concluyentes ($p = 0,40$, Tabla 86).

5.12.2.2 Tamaño tumoral

Cuando el tamaño de la lesión de mayor diámetro es ≤ 3 cm, la recurrencia es del 67,3%, del 45,5% entre 3 y 5 cm es y del 100 % en > 5 cm ($p = 0,29$). No influye tampoco si colocamos el punto de corte en los 2 cm, 3 cm o 5 cm (Tabla 86).

Si tenemos en cuenta la suma de los diámetros de todas las lesiones, la recidiva es del 62,8% en ≤ 3 cm, del 60,0% entre 3 y 5 cm y del 83,3% en > 5 cm ($p = 0,72$). No influye tampoco si colocamos el punto de corte en los 2 cm, 3 cm o 5 cm (Tabla 86).

5.12.2.3 Focalidad tumoral y trombosis portal

No parece que influya la focalidad tumoral en la recidiva en nuestra serie, ya que es del 62,3% en CHC solitarios y del 72,7% en los multifocales ($p = 0,73$). La existencia de trombosis portal al diagnóstico el CHC conlleva una recidiva del 100% frente al 62,3% cuando no existe ($p = 0,54$) (Tabla 86).

Tabla 86. Relación recidiva tumoral con variables de diagnóstico radiológico		
Variables	Recidiva tumoral (41/64)	p
Diagnóstico por RM y/o TC		0,40
▪ Sí	35/57 (61,4%)	
▪ No	6/7 (85,7%)	
Tamaño LOE mayor		0,29
▪ ≤ 3 cm	35/52 (67,3%)	
▪ 3-5 cm	5/11 (45,5%)	
▪ > 5 cm	1/1 (100%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 2 cm		0,75
▪ Sí	9/13 (69,2%)	
▪ No	32/51 (62,7%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm		0,32
▪ Sí	35/52 (67,3%)	
▪ No	6/12 (50,0%)	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm		1,00
▪ Sí	40/63 (63,5%)	
▪ No	1/1 (100%)	
Suma tamaño total de LOES		0,72
▪ ≤ 3 cm	27/43 (62,8%)	
▪ 3-5 cm	9/15 (60,0%)	
▪ > 5 cm	5/6 (83,3%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 2 cm		0,75
▪ Sí	9/13 (69,2%)	
▪ No	32/51 (62,7%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm		0,79
▪ Sí	27/43 (62,8%)	
▪ No	14/21 (66,7%)	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm		0,40
▪ Sí	36/58 (62,1%)	
▪ No	5/6 (83,3%)	
Focalidad		0,73
▪ Solitario	33/53 (62,3%)	
▪ Multifocal	8/11 (72,7%)	
Trombosis portal		0,54
▪ Sí	3/3 (100%)	
▪ No	38/61 (62,3%)	
Significación estadística p < 0,05		

5.12.3 Estudio de variables previas a la radiofrecuencia

5.12.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

La recidiva tumoral es del 66,7% cuando este período es ≤ 25 días frente al 60,0% cuando este período es mayor (p = 0,60, Tabla 87).

5.12.3.2 Evolución en lista de espera

La recurrencia es del 71,1% cuando el tiempo hasta la realización de la RF es ≤ 80 días frente al 53,8% cuando es mayor (p = 0,19, Tabla 87). La recidiva es del 78,6% cuando

el tiempo hasta la realización del primer tratamiento es ≤ 60 días frente al 52,8% cuando este período es mayor ($p = 0,03$, Tabla 87).

En cuanto a la realización de un tratamiento combinado sobre mismo CHC, la recidiva es del 78,6% cuando se realiza frente al 60,0% cuando no es preciso ($p = 0,22$, Tabla 87).

Tabla 87. Relación recidiva tumoral con variables previas a la radiofrecuencia		
Variables	Recidiva tumoral (41/64)	p
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 25 días		0,60
▪ Sí	26/39 (66,7%)	
▪ No	15/25 (60,0%)	
Tiempo medio hasta RF ≤ 80 días		0,19
▪ Sí	27/38 (71,1%)	
▪ No	14/36 (53,8%)	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días		0,03
▪ Sí	22/28 (78,6%)	
▪ No	19/36 (52,8%)	
Tratamiento combinado		0,22
▪ Sí	11/14 (78,6%)	
▪ No	30/50 (60,0%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.12.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Para analizar la influencia de las variables operatorias y postoperatorias en la recurrencia tumoral, tendremos en cuenta el procedimiento que se perfila como el principal, esto es, los pacientes a los que se le someten a una única RF, ésta será el principal y aquellos sometidos a dos RF como tratamiento de un mismo CHC, será la segunda. De esta forma, en un primer análisis, obtendremos un total de 52 pacientes (81,25%) con una recidiva del 63,4% (33 pacientes) y, en un segundo análisis, contaremos con 12 pacientes (18,75%) con una recidiva del 66,6% (8 pacientes).

5.12.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia

La técnica de ablación por RF en los pacientes sometidos a una RF no influye en la recurrencia ($p = 1,00$), que es del 60,0% de manera percutánea y del 64,3% quirúrgica (abierta o laparoscópica).

La existencia de morbilidad durante el postoperatorio presenta una recidiva del 46,2% frente al 69,2% cuando no hay complicaciones ($p = 0,18$). La aparición de insuficiencia hepática en este período conlleva una recidiva del 80,0% mientras que es del 61,7% cuando no existe ($p = 0,64$). La recurrencia es del 28,6% en pacientes que presentan una

complicación de índole quirúrgica en el postoperatorio frente al 68,6% cuando no la presentan ($p = 0,08$) y del 33,3% cuando la complicación es médica frente al 65,3% cuando no la tienen ($p = 0,54$) (Tabla 88).

En estancias hospitalarias ≤ 2 días, se objetiva una recidiva del 46,4% frente al 83,3% cuando esta estancia es mayor ($p < 0,01$). La recurrencia es del 33,3% en pacientes que reingresan vs al 67,4% en los que no reingresan ($p = 0,17$) (Tabla 88).

Tabla 88. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias de la primera RF		
Variables	Recidiva tumoral (33/52)	p
Vía de abordaje		1,00
▪ Percutánea	6/10 (60,0%)	
▪ Quirúrgica	27/42 (64,3%)	
Morbilidad		0,18
▪ Sí	6/13 (46,2%)	
▪ No	27/39 (69,2%)	
Insuficiencia hepática		0,64
▪ Sí	4/5 (80,0%)	
▪ No	29/47 (61,7%)	
Complicación quirúrgica		0,08
▪ Sí	2/7 (28,6%)	
▪ No	31/45 (68,6%)	
Complicación médica		0,54
▪ Sí	1/3 (33,3%)	
▪ No	32/49 (65,3%)	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días		< 0,01
▪ Sí	13/28 (46,4%)	
▪ No	20/24 (83,3%)	
Reingreso		0,17
▪ Sí	2/6 (33,3%)	
▪ No	31/46 (67,4%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.12.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia

La recidiva en pacientes sometidos a una segunda RF es del 85,7% cuando la técnica es percutánea frente al 40,0% por una técnica quirúrgica ($p = 0,22$).

La existencia de morbilidad conlleva una recidiva de un 100% frente a un 63,6% cuando no hay complicaciones ($p = 1,00$). De la misma manera influye la aparición de alguna complicación quirúrgica ($p = 1,00$) (Tabla 89).

Una estancia hospitalaria ≤ 2 días conlleva una recidiva del 77,8% frente al 33,3% cuando la estancia es mayor ($p = 0,23$). La recidiva en el reingreso es del 100% frente al 63,6% cuando no reingresan ($p = 1,00$) (Tabla 89).

Tabla 89. Relación recidiva tumoral con variables operatorias y postoperatorias de la segunda RF		
Variables	Recidiva tumoral (8/12)	p
Vía de abordaje		0,22
▪ Percutánea	6/7 (85,7%)	
▪ Quirúrgica	2/5 (40,0%)	
Morbilidad		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	7/11 (63,6%)	
Insuficiencia hepática		-
▪ Sí	0/0 (0%)	
▪ No	8/12 (66,7%)	
Complicación quirúrgica		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	7/11 (63,6%)	
Complicación médica		-
▪ Sí	0/0 (0%)	
▪ No	8/12 (66,7%)	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días		0,23
▪ Sí	7/9 (77,8%)	
▪ No	1/3 (33,3%)	
Reingreso		1,00
▪ Sí	1/1 (100%)	
▪ No	7/11 (63,6%)	
Significación estadística $p < 0,05$		

5.12.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la recidiva tras la ablación por radiofrecuencia

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión logística binaria. Encontramos como factores de riesgo independientes en la aparición de recidiva una estancia hospitalaria tras la primera RF > 2 días con un OR 4,46 ($p = 0,015$, IC95%: 1,345-14,850) y un período de tiempo hasta el primer tratamiento ≤ 60 días con un OR 3,16 ($p = 0,05$, IC95%: 0,980-10,210).

5.13 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

Para estudiar la SLE en los pacientes con CHC sometidos a RH, volveremos a unir los grupos del ASB y RAS tratando de conseguir una visión general del período libre de enfermedad en estos pacientes. No obstante, ambos grupos serán analizados como factores independientes dentro de las variables epidemiológicas.

Para el análisis de la SLE, excluirémos los EPI (3 pacientes), de forma que, de los 55 pacientes sometidos a RH, entrarán en el análisis de la SLE 52 pacientes (94,55%). El tiempo medio libre de enfermedad en estos pacientes es de $41,51 \pm 5,96$ meses (IC95%: 29,83-53,20), con una SLE al año, tres años y cinco años de 70,2%, 43,7% y 29,9%, respectivamente (Figura 79).

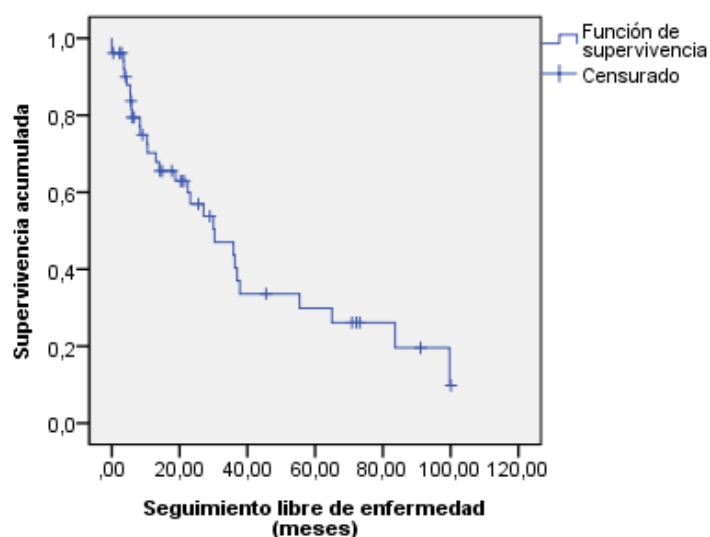


Figura 79. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a resección hepática

5.13.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La procedencia del paciente no influye en el periodo libre de enfermedad medio que es en el grupo ASB de $41,65 \pm 11,69$ meses y en el RAS de $41,53 \pm 7,18$ meses ($p = 0,84$).

Tampoco es determinante en la SLE la edad (≤ 65 años de $44,84 \pm 9,73$ meses vs > 65 años de $38,38 \pm 7,21$ meses, $p = 0,90$) ni el sexo (hombre $41,97 \pm 6,62$ meses vs mujer $39,74 \pm 16,07$ meses, $p = 0,98$).

Tampoco afecta al periodo libre de enfermedad medio la existencia de cardiopatía ($p = 0,35$) ni broncopatía ($p = 0,24$) ni diabetes mellitus ($p = 0,96$) ni otras patologías médicas ($p = 0,81$) (Tabla 90).

Tabla 90. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^z
Área de procedencia					0,84
▪ ASB	41,65 ± 11,69	69,3	45,5	30,3	
▪ RAS	41,53 ± 7,18	70,4	42,3	29,0	
Edad					0,90
▪ ≤ 65 años	44,84 ± 9,73	63,4	46,1	32,9	
▪ > 65 años	38,38 ± 7,21	76,7	41,2	27,5	
Sexo					0,98
▪ Hombre	41,97 ± 6,62	68,1	44,9	29,5	
▪ Mujer	39,74 ± 16,07	78,8	31,5	31,5	
Cardiopatía					0,35
▪ Sí	52,83 ± 14,80	73,4	44,1	44,1	
▪ No	36,99 ± 5,75	69,2	43,1	25,9	
Broncopatía					0,24
▪ Sí	61,05 ± 17,16	72,9	54,7	54,7	
▪ No	36,52 ± 5,98	69,3	40,2	24,1	
Diabetes					0,96
▪ Sí	38,80 ± 9,67	63,0	52,5	19,7	
▪ No	41,05 ± 7,10	74,3	40,3	31,3	
Otras enfermedades					0,81
▪ Sí	42,48 ± 6,74	69,9	48,7	31,9	
▪ No	31,45 ± 8,61	71,6	19,1	19,1	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^z: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
[∂]: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

La existencia de una hepatopatía conlleva un periodo libre de enfermedad medio de $43,25 \pm 7,25$ meses frente a $44,61 \pm 10,35$ meses en pacientes con hígado sano ($p = 0,54$, Tabla 91).

Entre los pacientes sin cirrosis, aquéllos con CHC sobre un hígado sano presentan una SLE media de $44,61 \pm 10,35$ meses, con hepatitis crónica de origen vírico de $32,85 \pm 17,79$ meses y con hemocromatosis de $55,39 \pm 0$ meses ($p = 0,87$) (Tabla 91).

En pacientes cirróticos, el periodo libre de enfermedad medio es de $44,21 \pm 8,71$ meses y en pacientes no cirróticos de $40,13 \pm 8,37$ meses ($p = 0,38$). Dentro de los pacientes cirróticos, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes etiologías de la misma ($p = 0,67$) (Tabla 91).

Cuando la etiología cirrótica es vírica, el periodo libre de enfermedad medio es de $38,74 \pm 9,50$ meses vs a $50,62 \pm 15,56$ meses cuando no está implicado ningún virus ($p = 0,51$). Entre los pacientes con cirrosis de origen vírico, el VHB presenta un periodo libre de enfermedad medio de $50,84 \pm 28,49$ meses frente al VHC que es de $34,37 \pm 9,07$ meses ($p = 0,42$). Cuando el alcohol participa en la cirrosis, el periodo libre de enfermedad medio es de $59,38 \pm 10,05$ meses frente a $34,35 \pm 7,83$ meses cuando no está implicado ($p = 0,27$). El periodo libre de enfermedad medio es de $54,63 \pm 18,19$ meses si el alcohol

actúa sólo y de $64,27 \pm 21,93$ meses cuando lo hace asociado a algún virus hepatotroppo ($p = 0,73$) (Tabla 91).

La SLE media cuando el paciente presenta clínica en el momento del diagnóstico del CHC es de $46,73 \pm 12,66$ meses frente a los $39,64 \pm 6,18$ meses cuando están asintomáticos ($p = 0,80$). No hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la relación de la SLE y la causa que motivó el diagnóstico del CHC ($p = 0,28$) (Tabla 91).

El periodo libre de enfermedad medio es de $38,97 \pm 6,83$ meses cuando la bilirrubina total es $\leq 1,2$ mg/dl, de $43,12 \pm 10,17$ meses cuando es más elevada y de $63,60 \pm 25,81$ meses cuando no conocemos el valor ($p = 0,39$). Una AFP ≤ 200 ng/ml presenta un periodo libre de enfermedad medio es de $36,11 \pm 7,05$ meses, > 200 ng/ml de $15,12 \pm 4,11$ y $60,97 \pm 12,45$ meses cuando se desconoce ($p = 0,20$). Los pacientes con un grado A de la Clasificación de Child-Pugh muestran un periodo libre de enfermedad medio de $43,01 \pm 6,19$ meses vs un grado B que es de $16,87 \pm 13,15$ meses ($p = 0,15$, Figura 80) (Tabla 91).

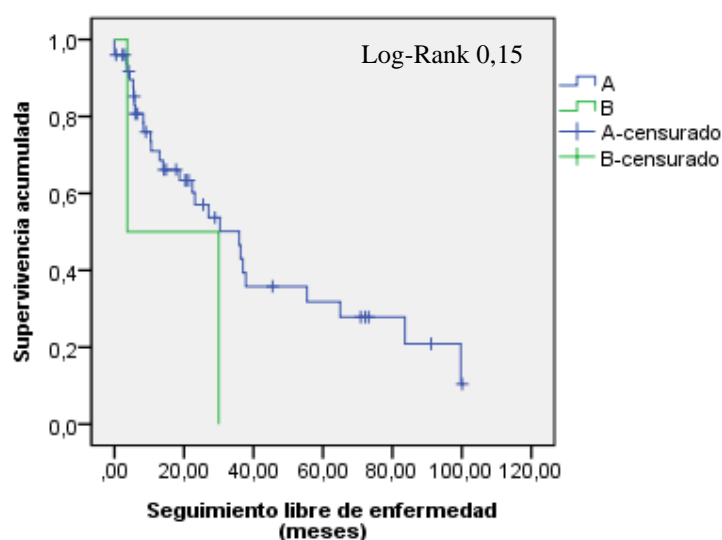


Figura 80. Supervivencia libre de enfermedad según la Clasificación de Child-Pugh

Tabla 91. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales					
Variables	Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^χ
Enfermedad hepática					0,54
▪ Sí	43,25 ± 7,25	83,7	45,2	28,2	
▪ No	44,61 ± 10,35	56,7	46,2	36,9	
Cirrosis					0,38
▪ Sí	44,21 ± 8,71	85,2	43,4	28,9	
▪ No	40,13 ± 8,37	59,6	44,6	30,6	
No cirrosis^α					0,87
▪ Hígado sano	44,61 ± 10,35	56,7	46,2	36,9	
▪ Hepatitis vírica	32,85 ± 17,79	66,7	33,3	33,3	
▪ Hemocromatosis	55,39 ± 0	100	100	0	
Tipo de Cirrosis^β					0,67
▪ Etilica	54,63 ± 18,19	83,3	44,4	44,4	
▪ Vírica	34,12 ± 9,09	90,9	30,3	15,2	
▪ Etilica + vírica	64,27 ± 21,93	66,7	66,7	66,7	
▪ Hemocromatosis	36,99 ± 0	100	100	0	
Etiología vírica^β					0,51
▪ Sí	38,74 ± 9,50	83,6	35,8	23,9	
▪ No	50,62 ± 15,56	85,7	53,6	35,7	
Agente viral implicado^ε					0,42
▪ VHB	50,84 ± 28,49	50,0	50,0	50,0	
▪ VHC	34,37 ± 9,07	91,7	60,6	15,3	
Etiología enólica^β					0,27
▪ Sí	59,38 ± 15,05	78,8	50,6	50,6	
▪ No	34,35 ± 7,83	91,7	39,3	13,1	
Participación del alcohol[£]					0,73
▪ Sólo	54,63 ± 18,19	83,3	44,4	44,4	
▪ Asociado a virus	64,27 ± 21,93	66,7	66,7	66,7	
Sintomatología al diagnóstico					0,80
▪ Sí	46,73 ± 12,66	47,6	47,6	47,6	
▪ No	39,64 ± 6,18	77,8	43,4	25,3	
Motivo diagnóstico del CHC					0,28
▪ Controles hepatopatía	30,20 ± 7,06	74,9	25,5	8,5	
▪ Descompensación	5,74 ± 0	0	0	0	
▪ Síndrome constitucional	15,39 ± 3,19	53,3			
▪ Alteraciones analíticas	60,23 ± 14,32	100	75,0	50,0	
▪ Dolor abdominal	55,56 ± 19,49	60,0	60,0	60,0	
▪ Control otras patologías	41,45 ± 11,48	68,2	52,6	39,4	
Bilirrubina total					0,39
▪ ≤ 1,2 mg/dl	38,97 ± 6,83	66,0	40,5	26,2	
▪ > 1,2 mg/dl	43,12 ± 10,17	83,3	62,5	41,7	
▪ No conocido	63,60 ± 25,81	100	50,0	50,0	
AFP					0,20
▪ ≤ 200 ng/ml	36,11 ± 7,05	63,0	43,0	18,9	
▪ > 200 ng/ml	15,12 ± 4,11	60,0			
▪ No conocido	60,97 ± 12,45	92,9	59,7	59,7	
Child-Pugh					0,15
▪ A	43,01 ± 6,19	71,1	46,5	31,8	
▪ B	16,87 ± 13,15	50,0	0		

*: valor medio ± desviación standard en meses
 ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
 α: sólo pacientes no cirróticos
 β: sólo pacientes con cirrosis
 ε: sólo pacientes con etiología vírica
 £: sólo con etiología enólica
 p^χ: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.13.2 Estudio de variables diagnósticas

5.13.2.1 Prueba diagnóstica

La prueba diagnóstica del CHC no implica una diferencia en cuanto a la SLE ($40,95 \pm 7,97$ meses cuando están implicados RM y/o TC vs $41,31 \pm 9,11$ meses cuando no lo están, $p = 0,59$, Tabla 92).

5.13.2.2 Tamaño tumoral

En cuanto al tamaño de la lesión de mayor diámetro, cuando ésta mide ≤ 3 cm, la SLE media es $27,36 \pm 5,10$ meses, entre 3 y 5 cm de $54,82 \pm 11,42$ meses y en las > 5 cm de $40,39 \pm 10,53$ meses ($p = 0,51$). No influye en la SLE si colocamos el punto de corte en los 3 cm o 5 cm (Tabla 92).

Si tenemos en cuenta la suma total del diámetro de todas las lesiones, cuando esta suma es ≤ 3 cm, la SLE es de $28,23 \pm 5,45$ meses, entre 3 y 5 cm de $60,16 \pm 11,14$ meses y > 5 cm de $36,62 \pm 9,83$ meses ($p = 0,24$). No influye en la SLE si colocamos el punto de corte en los 3 cm o 5 cm (Tabla 92).

5.13.2.3 Focalidad y enfermedad a distancia

Los CHC solitarios conllevan una SLE de $44,96 \pm 6,47$ meses frente a los $15,33 \pm 6,06$ meses en CHC multifocales ($p = 0,01$, Figura 81). En cuanto a la existencia de metástasis pulmonar al diagnóstico del CHC, presenta una SLE de $4,40 \pm 0$ meses frente a $42,31 \pm 6,03$ meses cuando no existe enfermedad a distancia ($p = 0,01$) (Tabla 92).

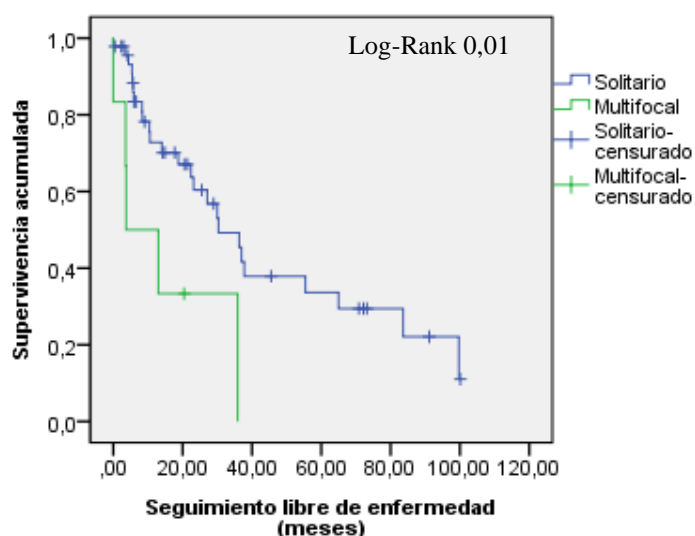


Figura 81. Supervivencia libre de enfermedad según la focalidad tumoral

Tabla 92. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^x
Diagnóstico por RM y/o TC					0,59
▪ Sí	40,95 ± 7,97	75,7	41,6	22,3	
▪ No	41,31 ± 9,11	63,3	45,1	37,6	
Tamaño LOE mayor					0,51
▪ ≤ 3 cm	27,36 ± 5,10	80,2	20,6	0	
▪ 3-5 cm	54,82 ± 11,42	72,2	72,2	51,6	
▪ > 5 cm	40,39 ± 10,53	60,8	38,9	29,2	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,36
▪ Sí	27,36 ± 5,10	80,2	20,6	0	
▪ No	46,04 ± 7,58	65,6	53,6	39,0	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,81
▪ Sí	42,55 ± 7,35	76,1	46,5	30,1	
▪ No	40,39 ± 10,53	60,8	38,9	29,2	
Suma tamaño total de LOES					0,24
▪ ≤ 3 cm	28,23 ± 5,45	77,1	22,0	0	
▪ 3-5 cm	60,16 ± 11,14	85,7	78,6	56,1	
▪ > 5 cm	36,62 ± 9,83	54,8	35,1	26,3	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,38
▪ Sí	28,23 ± 5,45	77,1	22,0	0	
▪ No	45,84 ± 7,39	67,7	53,1	38,6	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,34
▪ Sí	45,27 ± 7,60	81,2	49,6	32,1	
▪ No	36,62 ± 9,83	54,8	35,1	26,3	
Focalidad					0,01
▪ Solitario	44,96 ± 6,47	72,8	49,2	33,7	
▪ Multifocal	15,33 ± 6,86	50,0	0		
Enfermedad a distancia pulmonar					0,01
▪ Sí	4,40 ± 0	0			
▪ No	42,31 ± 6,03	71,7	44,6	30,5	
*: valor medio ± desviación standard en meses p ^x : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.13.3 Estudio de variables terapéuticas previas a la resección hepática

5.13.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

Cuando este tiempo es ≤ 20 días, la SLE es de 33,32 ± 7,89 meses, de 59,36 ± 11,05 meses cuando es mayor y, cuando no se conoce, de 34,39 ± 12,46 meses (p = 0,08, Tabla 93).

5.13.3.2 Evolución en la lista de espera

Cuando el tiempo hasta la realización de la RH es ≤ 70 días, la SLE de 44,61 ± 7,82 meses, de 37,16 ± 10,85 meses cuando es mayor y, cuando no se conoce, de 24,19 ± 10,12 meses (p = 0,71). Cuando el tiempo hasta la realización del primer tratamiento es ≤ 60 días, la SLE es de 49,07 ± 8,31 meses, de 31,73 ± 9,22 meses cuando es mayor y, cuando se desconoce, de 24,19 ± 10,12 meses (p = 0,36) (Tabla 93).

Los CHC que no cumplen los CM muestran una SLE de $35,03 \pm 9,49$ meses frente a $46,76 \pm 7,73$ meses cuando los cumplen ($p = 0,19$). La SLE es de $10,18 \pm 3,53$ meses en aquellos CHC que precisan un tratamiento combinado frente a los $43,44 \pm 6,21$ meses en los CHC que no lo precisan ($p = 0,05$, Figura 82) (Tabla 93).

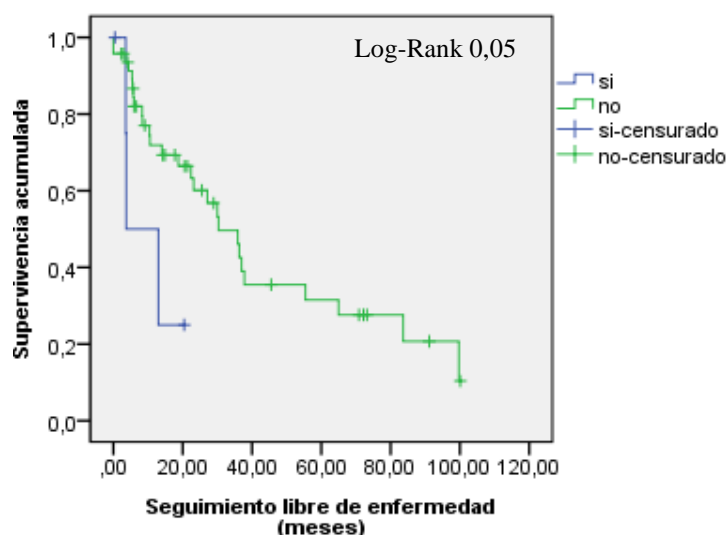


Figura 82. Supervivencia libre de enfermedad según la realización de tratamiento combinado

Tabla 93. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a la resección hepática					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días					0,08
▪ Sí	33,32 ± 7,89	62,2	37,3	18,6	
▪ No	59,36 ± 11,05	81,6	51,8	51,8	
▪ No conocido	34,39 ± 12,46	75,0	50,0	25,0	
Tiempo medio hasta RH ≤ 70 días					0,71
▪ Sí	44,61 ± 7,82	65,5	49,1	34,4	
▪ No	37,16 ± 10,85	78,4	27,9	27,9	
▪ No conocido	24,19 ± 10,12	66,7	33,3	0	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,36
▪ Sí	49,07 ± 8,31	73,3	55,0	38,5	
▪ No	31,73 ± 9,22	64,1	22,8	22,8	
▪ No conocido	24,19 ± 10,12	66,7	33,3	0	
Excede Criterios de Milán					0,19
▪ Sí	35,03 ± 9,49	52,2	33,4	25,1	
▪ No	46,76 ± 7,73	84,1	51,3	33,3	
Tratamiento combinado					0,05
▪ Sí	10,18 ± 3,53	50,0	0		
▪ No	43,44 ± 6,21	71,9	46,1	31,5	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.13.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

La SLE media en pacientes que reciben transfusión de hematíes durante la cirugía es de $27,03 \pm 13,52$ meses vs $42,16 \pm 6,22$ meses cuando no precisan ($p = 0,61$, Tabla 94).

La SLE es de $41,99 \pm 6,84$ meses en pacientes sometidos a segmentectomía, de $28,64 \pm 9,63$ meses a resección mayor y de $39,78 \pm 11,97$ meses a resección atípica ($p = 0,67$ y Figura 83). Los pacientes a los que se les practica la maniobra de Pringle muestran una SLE de $14,00 \pm 3,44$ meses frente a $42,24 \pm 6,13$ meses cuando no se realiza esta maniobra ($p = 0,58$) (Tabla 94).

La morbilidad postoperatoria no parece influir en la SLE ($32,49 \pm 6,75$ meses cuando existe vs $44,27 \pm 7,98$ meses cuando no existe, $p = 0,56$). La aparición de insuficiencia hepática conlleva una SLE de $19,30 \pm 7,07$ meses frente a $43,32 \pm 6,30$ meses cuando no aparece ($p = 0,26$). No parece determinante la aparición de complicaciones quirúrgicas ($p = 0,78$) ni el tipo de complicación quirúrgica producida ($p = 0,91$). Tampoco parece ser determinante la presentación de alguna complicación médica ($p = 0,38$). La SLE en pacientes con estancia hospitalaria ≤ 8 días es de $36,87 \pm 7,45$ meses y con estancia mayor de $47,89 \pm 9,11$ meses ($p = 0,28$). En pacientes que reingresan, la SLE es de $33,58 \pm 9,74$ meses frente a $40,43 \pm 6,49$ meses en los que no reingresan ($p = 0,94$) (Tabla 94).

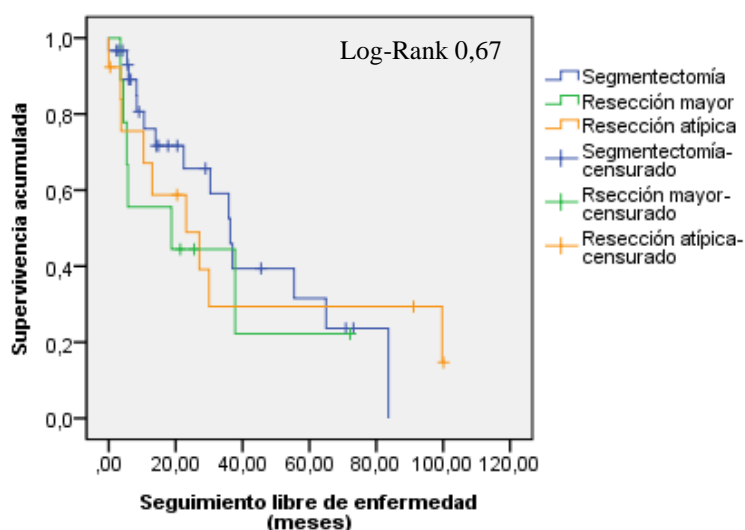


Figura 83. Supervivencia libre de enfermedad según tipo de resección hepática

Tabla 94. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^α
Transfusión de hemáties					0,61
▪ Sí	27,03 ± 13,52	50,0	25,0	25,0	
▪ No	42,16 ± 6,22	72,4	45,5	29,9	
Tipo de resección					0,67
▪ Segmentectomía	41,99 ± 6,84	76,1	52,5	31,5	
▪ Resección mayor	28,64 ± 9,63	55,6	44,4	22,2	
▪ Resección atípica	39,78 ± 11,97	67,1	29,4	29,4	
Maniobra de Pringle					0,58
▪ Sí	14,00 ± 3,44	50,0	0		
▪ No	42,24 ± 6,13	72,2	44,6	30,5	
Morbilidad					0,56
▪ Sí	32,49 ± 6,75	62,7	35,3	28,2	
▪ No	44,27 ± 7,98	74,6	49,8	29,9	
Insuficiencia hepática					0,26
▪ Sí	19,30 ± 7,07	75,0	0		
▪ No	43,32 ± 6,30	69,6	47,2	32,2	
Complicación quirúrgica					0,78
▪ Sí	37,67 ± 8,23	63,6	45,5	36,4	
▪ No	40,48 ± 7,20	73,1	42,9	25,7	
Tipo de complicación quirúrgica^β					0,91
▪ Fístula biliar	39,39 ± 13,37	60,0	60,0	40,0	
▪ Colección intraabdominal	31,93 ± 12,37	50,0	25,0	25,0	
▪ Complicación pared abdominal	43,69 ± 21,29	100	50,0	50,0	
Complicación médica					0,38
▪ Sí	32,04 ± 9,67	61,9	30,9	20,6	
▪ No	44,85 ± 7,34	72,5	48,5	33,2	
Estancia hospitalaria ≤ 8 días					0,28
▪ Sí	36,87 ± 7,45	66,2	33,8	21,2	
▪ No	47,89 ± 9,11	79,0	62,2	44,4	
Reingreso					0,94
▪ Sí	33,58 ± 9,74	55,6	33,3	33,3	
▪ No	40,43 ± 6,49	74,5	46,5	27,1	
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo pacientes con complicación quirúrgica			
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		p ^α : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
α: sólo pacientes que se transfunden					

5.13.5 Estudio de variables patológicas

5.13.5.1 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La SLE media en lesiones ≤ 3 cm es de 31,81 ± 6,27 meses, de 3 a 5 cm de 70,90 ± 11,25 meses y de ≥ 5 cm de 27,59 ± 7,68 meses (p = 0,01, Figura 84). No influye en la SLE si colocamos el punto de corte en los 3 cm, pero al colocarlo en los 5 cm, la SLE media es de 51,04 ± 8,01 meses en ≤ 5 cm (SLE al año, tres años y cinco años de 85,6%, 54,4% y 37,3%, respectivamente) frente a 27,59 ± 7,68 meses en > 5 cm (con SLE al año, tres años y cinco años de 49,0%, 28,6% y 19,1%, respectivamente) (p = 0,02) (Tabla 95).

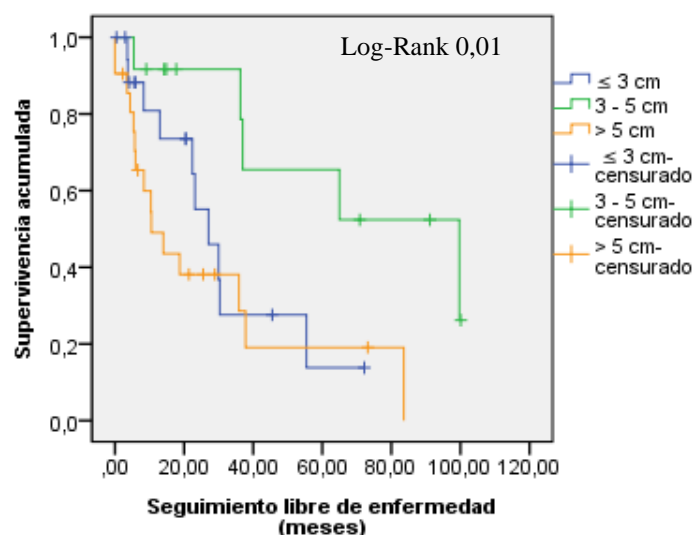


Figura 84. Supervivencia libre de enfermedad según el tamaño de la lesión de mayor diámetro

5.13.5.2 Suma de diámetros de todas las lesiones

El período libre de enfermedad medio en pacientes cuya suma de lesiones es ≤ 3 cm es de $33,57 \pm 6,41$ meses, de 3 a 5 cm de $65,73 \pm 11,51$ meses y de > 5 cm de $27,59 \pm 7,68$ meses ($p = 0,02$, Figura 85). No influye en la SLE si colocamos el punto de corte en los 3 cm, pero al colocarlo en los 5 cm, la SLE media es de $51,04 \pm 8,01$ meses en ≤ 5 cm frente a $27,59 \pm 7,68$ meses en > 5 cm ($p = 0,02$) (Tabla 95).

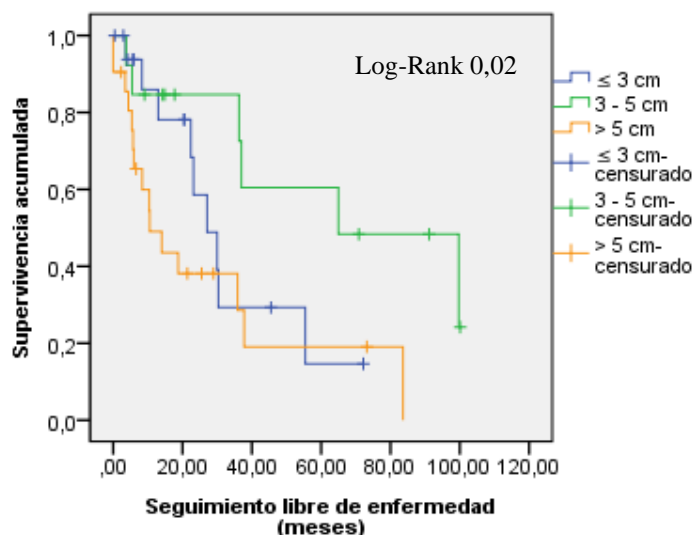


Figura 85. Supervivencia libre de enfermedad según la suma de los diámetros de todas las lesiones

5.13.5.3 Focalidad y satelitosis

La SLE media en pacientes con CHC solitarios es de $46,44 \pm 6,56$ meses (SLE al año, tres años y cinco años del 78,2%, 51,2% y 35,0%, respectivamente) respecto a CHC

multifocales que es de $10,83 \pm 5,11$ meses (SLE al año y tres años del 16,7% y 0%, respectivamente) ($p < 0,01$, Figura 86 y Tabla 95).

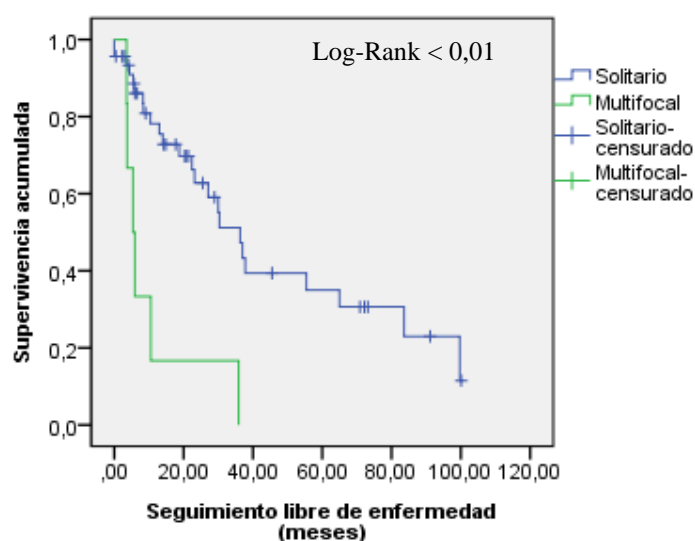


Figura 86. Supervivencia libre de enfermedad según la focalidad del CHC

El período libre de enfermedad ante la existencia de satelitosis es de $11,83 \pm 5,41$ meses frente a $46,28 \pm 6,58$ meses cuando no hay ($p < 0,01$, Figura 87 y Tabla 95).

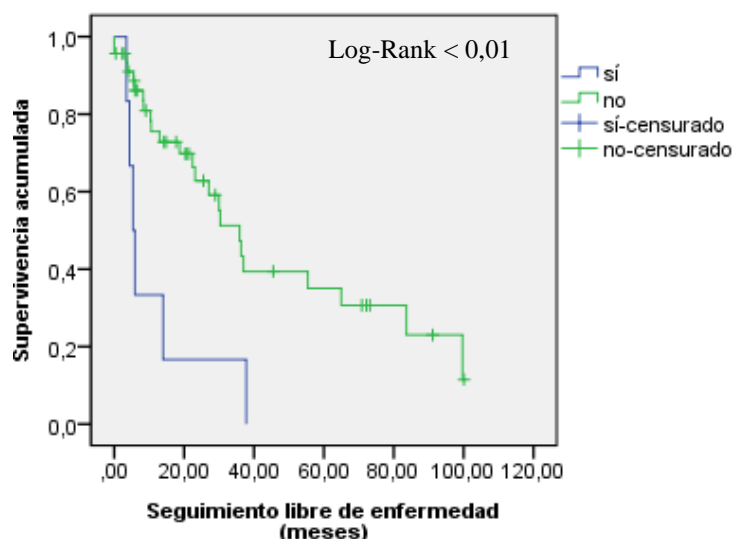


Figura 87. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de satelitosis

5.13.5.4 Invasión vascular, ganglionar y CHC extrahepático

La existencia de invasión vascular muestra una SLE media de $29,78 \pm 11,96$ meses frente a cuando no la hay que es de $44,47 \pm 6,74$ meses ($p = 0,12$). La afectación ganglionar conlleva una SLE de $4,40 \pm 0$ meses respecto a cuando no la hay de $42,31 \pm 6,03$ meses

(p = 0,01), resultados superponibles al considerar la existencia de CHC extrahepático en el momento de la cirugía (Tabla 95).

Tabla 95. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (I)					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Tamaño LOE mayor					0,01
▪ ≤ 3 cm	31,81 ± 6,27	80,9	27,6	13,8	
▪ 3-5 cm	70,90 ± 11,25	91,7	91,7	65,5	
▪ > 5 cm	27,59 ± 7,68	49,0	28,6	19,1	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,66
▪ Sí	31,81 ± 6,27	80,9	27,6	13,8	
▪ No	44,33 ± 7,60	65,0	52,3	36,6	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,02
▪ Sí	51,04 ± 8,01	85,6	54,4	37,3	
▪ No	27,59 ± 7,68	49,0	28,6	19,1	
Suma tamaño total de LOES					0,02
▪ ≤ 3 cm	33,57 ± 6,41	85,9	29,3	14,6	
▪ 3-5 cm	65,73 ± 11,51	84,6	84,6	60,4	
▪ > 5 cm	27,59 ± 7,68	49,0	28,6	19,1	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,94
▪ Sí	33,57 ± 6,41	85,9	29,3	14,6	
▪ No	43,10 ± 7,47	63,1	50,7	35,5	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,02
▪ Sí	51,04 ± 8,01	85,6	54,5	37,3	
▪ No	27,59 ± 7,68	49,0	28,6	19,1	
Focalidad					< 0,01
▪ Solitario	46,44 ± 6,56	78,2	51,2	35,0	
▪ Multinodular	10,83 ± 5,11	16,7	0		
Satelitosis					< 0,01
▪ Sí	11,83 ± 5,41	33,3	16,7	0	
▪ No	46,28 ± 6,58	75,7	47,3	35,0	
Invasión vascular					0,12
▪ Sí	29,78 ± 11,96	40,0	30,0	30,0	
▪ No	44,47 ± 6,74	78,6	47,2	29,5	
Invasión ganglionar					0,01
▪ Sí	4,40 ± 0	0			
▪ No	42,31 ± 6,03	71,7	44,6	30,5	
CHC extrahepático					0,01
▪ Sí	4,40 ± 0	0			
▪ No	42,31 ± 6,03	71,7	44,6	30,5	
Excede los Criterios de Milán					0,02
▪ Sí	27,59 ± 7,68	49,0	28,6	19,1	
▪ No	51,04 ± 8,01	85,6	54,4	37,3	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^χ: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
^δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.13.5.5 Criterios de Milán

El período libre de enfermedad en CHC que exceden los CM es de 27,59 ± 7,68 meses (SLE al año, tres años y cinco años de 49,0%, 28,6% y 19,1%, respectivamente) frente a 51,04 ± 8,01 meses cuando los cumplen (SLE al año, tres años y cinco años de 85,6%, 54,4% y 37,3%, respectivamente) (p = 0,02, Figura 88 y Tabla 95).

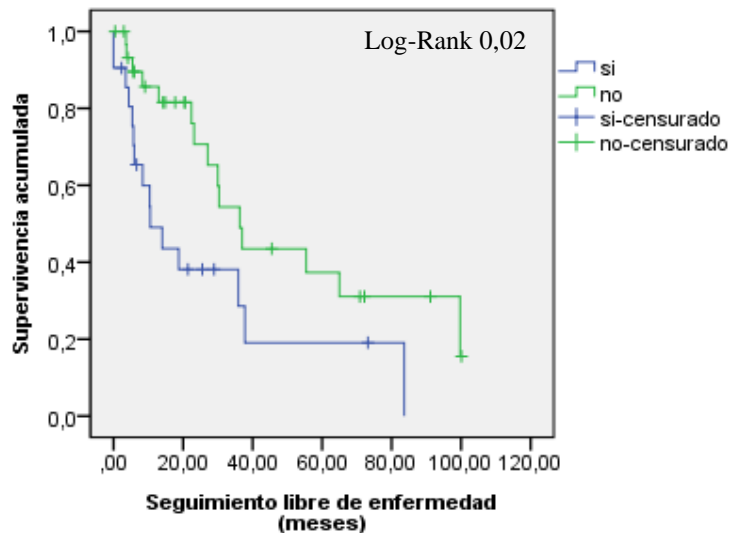


Figura 88. Supervivencia libre de enfermedad según se exceda los Criterios de Milán

5.13.5.6 Existencia de cápsula

La existencia de cápsula conlleva una SLE de $47,83 \pm 8,13$ meses, de $18,57 \pm 5,68$ meses si no existe y, cuando se desconoce, de $37,19 \pm 9,16$ meses ($p = 0,30$, Tabla 96).

5.13.5.7 Distancia al borde de resección

La SLE es de $3,48 \pm 3,48$ meses cuando el borde está afecto vs $44,01 \pm 6,17$ meses cuando no lo está ($p < 0,01$). Cuando el borde está libre, la SLE media es de $37,12 \pm 6,67$ meses si la distancia es $\leq 0,5$ cm, de $73,79 \pm 13,18$ meses si es $> 0,5$ cm y de $37,40 \pm 0,41$ meses cuando se desconoce ($p = 0,10$, Figura 89) (Tabla 96).

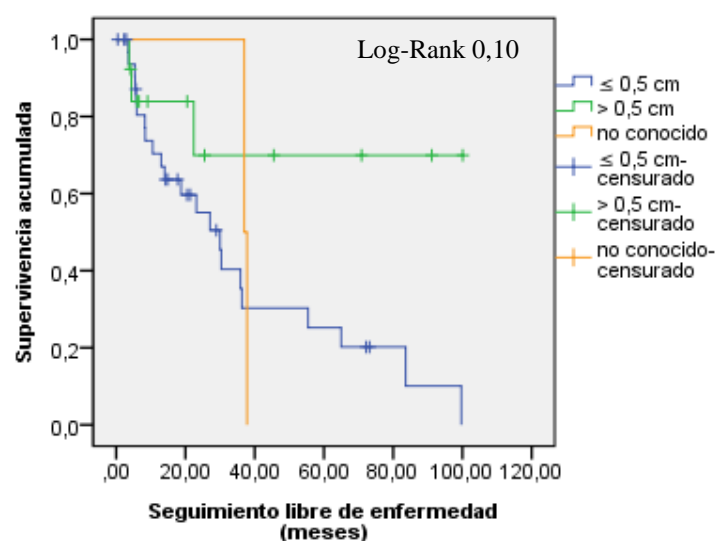


Figura 89. Supervivencia libre de enfermedad según distancia al borde de resección

5.13.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

Si los agrupamos en grado I-II vs grado III-IV, la SLE media es de $42,98 \pm 7,45$ meses vs $27,59 \pm 9,08$ meses ($p = 0,29$, Figura 90). El CHC fibrolamelar presenta una SLE de $11,56 \pm 7,16$ meses vs $39,08 \pm 6,22$ meses del resto ($p = 0,08$) (Tabla 96).

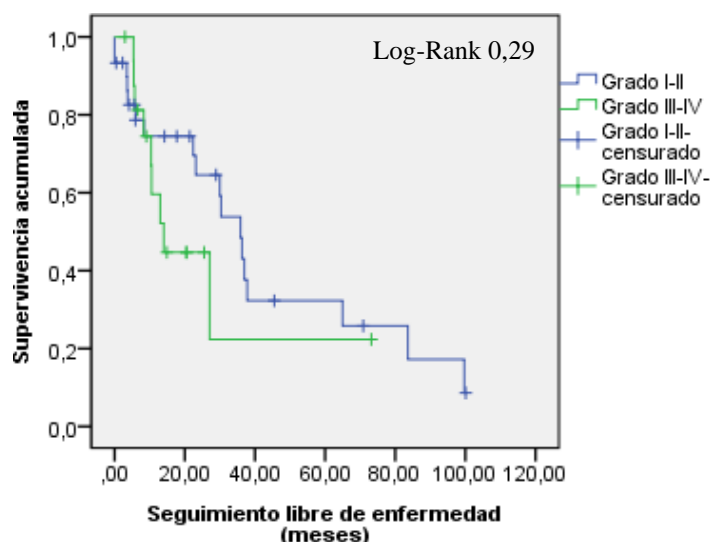


Figura 90. Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación celular

Tabla 96. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (II)					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
CHC encapsulado^α					0,30
▪ Sí	47,83 ± 8,13	79,0	50,8	38,1	
▪ No	18,57 ± 5,68	38,6	25,7		
▪ No conocido	37,19 ± 9,16	76,2	50,8	25,4	
Contacto borde resección					< 0,01
▪ Sí	3,48 ± 3,48	0			
▪ No	44,01 ± 6,17	74,9	46,6	31,9	
Distancia al borde ≤ 0,5 cm^β					0,10
▪ Sí	37,12 ± 6,67	70,3	35,3	25,2	
▪ No	73,79 ± 13,18	83,9	69,9	69,9	
▪ No especificado	37,40 ± 0,41	100	100	0	
Grado diferenciación celular^α					0,64
▪ I	42,14 ± 13,73	70,0	56,0	37,3	
▪ II	44,12 ± 9,12	77,4	46,4	31,0	
▪ III	28,78 ± 9,51	62,9	23,6	23,6	
▪ IV	6,17 ± 0,30				
Grado diferenciación celular por grupos^α					0,29
▪ I-II	42,98 ± 7,45	74,5	48,4	32,3	
▪ III-IV	27,59 ± 9,08	59,6	22,3	22,3	
CHC fibrolamelar^ε					0,08
▪ Sí	11,56 ± 7,16	50,0	0		
▪ No	39,08 ± 6,22	69,0	40,6	28,4	

*: valor medio ± desviación standard en meses
^δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier
^α: se excluye la variante fibrolamelar, necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida
^β: se excluyen CHC con bordes afectos
^ε: se excluye necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida
^{p^χ}: test de log-rank (significación estadística < 0,05)

5.13.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras la resección hepática

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión de Cox. Los factores de riesgo que influyen independientemente en la SLE son la existencia de metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico del CHC con un HR 10,09 ($p = 0,05$, IC95%: 0,925-110,132), la realización de un tratamiento combinado con un HR 5,78 ($p = 0,013$, IC95%: 1,453-23,041), la existencia de más de una LOE con un HR 5,38 ($p = 0,002$, IC95%: 1,892-15,335), la existencia de satelitosis con un HR 3,79 ($p = 0,014$, IC95%: 1,306-11,028) y un margen de resección afecto con un HR 27,14 ($p < 0,005$, IC95%: 6,186-119,095).

5.14 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Para estudiar la SLE en los pacientes sometidos a TH por CHC, uniremos los grupos del ASB y RAS tratando de conseguir una visión general del período libre de enfermedad en estos pacientes. No obstante, ambos grupos serán analizados como factores independientes dentro de las variables epidemiológicas.

Para el análisis de la SLE, excluirémos los EPI (5 pacientes), de forma que, de los 69 pacientes sometidos a TH, entrarán en el análisis de la SLE 64 pacientes (92,75%). El tiempo medio libre de enfermedad en estos pacientes es de $89,52 \pm 5,49$ meses (IC95%: 78,76-100,29), con una SLE al año, tres años y cinco años de 96,6%, 85,6% y 85,6%, respectivamente (Figura 91).

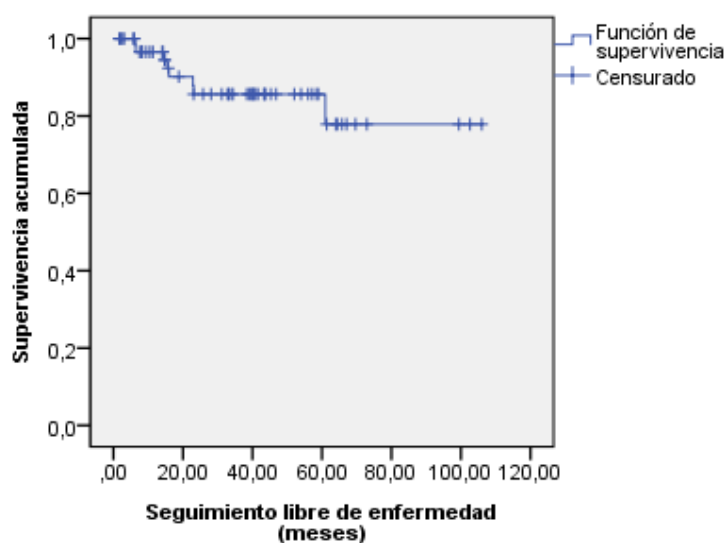


Figura 91. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a trasplante hepático

5.14.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La SLE en el grupo ASB $83,26 \pm 9,87$ meses vs $91,70 \pm 5,91$ meses en el RAS ($p = 0,94$). No es determinante la edad (≤ 60 años $95,01 \pm 5,99$ meses vs > 60 años $59,41 \pm 4,18$ meses, $p = 0,48$) ni el sexo (varones $88,50 \pm 6,20$ meses vs mujeres $90,54 \pm 11,24$ meses, $p = 0,84$) ni las comorbilidades (Tabla 97).

Tabla 97. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año [†]	3º año [†]	5º año [†]	p [‡]
Área de procedencia					0,94
▪ ASB	$83,26 \pm 9,87$	100	87,8	87,8	
▪ RAS	$91,70 \pm 5,91$	94,6	84,4	84,4	
Edad					0,48
▪ ≤ 60 años	$95,01 \pm 5,99$	96,7	87,8	87,8	
▪ > 60 años	$59,41 \pm 4,18$	96,4	83,3	83,3	
Sexo					0,84
▪ Hombre	$88,50 \pm 6,20$	98,0	85,1	85,1	
▪ Mujer	$90,54 \pm 11,24$	87,5	87,5	87,5	
Cardiopatía					0,62
▪ Sí	$53,99 \pm 6,64$	90,0	78,8	78,8	
▪ No	$90,08 \pm 6,16$	97,9	87,2	87,2	
Broncopatía					0,24
▪ Sí	$53,55 \pm 6,81$	100	80,0	80,0	
▪ No	$93,63 \pm 4,73$	96,2	86,5	86,5	
Diabetes					0,38
▪ Sí	$96,03 \pm 6,65$	100	88,5	85,5	
▪ No	$82,30 \pm 7,62$	94,3	83,7	83,7	
Otras enfermedades					0,36
▪ Sí	$64,09 \pm 3,05$	96,6	92,2	92,2	
▪ No	$86,41 \pm 7,81$	96,6	78,3	78,3	

*: valor medio \pm desviación standard en meses p[‡]: test de log-rank (significación estadística $< 0,05$)
[†]: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

En pacientes con cirrosis, el período libre de enfermedad medio es de $90,98 \pm 5,39$ meses y en no cirróticos de $6,34 \pm 0$ meses ($p < 0,01$). Dentro de los pacientes cirróticos, la etiología etílica presenta un período libre de enfermedad medio de $101,87 \pm 4,04$ meses, la vírica de $88,71 \pm 9,06$ meses y la etílica + vírica de $52,89 \pm 5,79$ meses ($p = 0,12$, Figura 92) (Tabla 98).

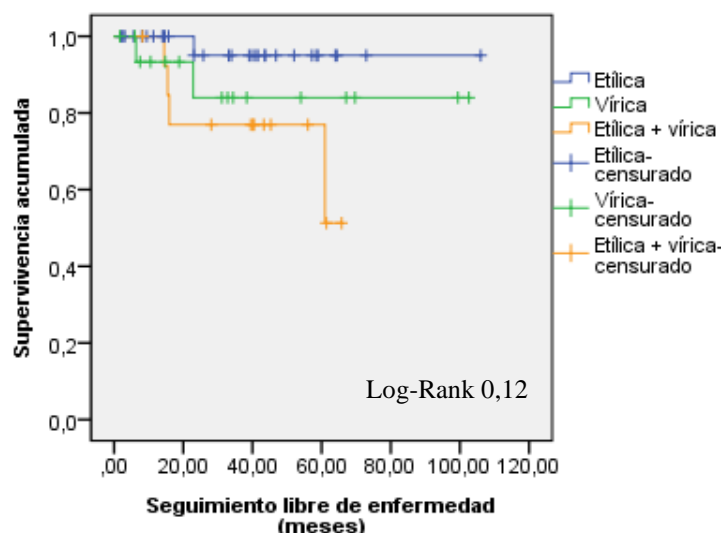


Figura 92. Supervivencia libre de enfermedad según etiología de la cirrosis

La participación de algún virus hepatotroppo en la cirrosis conlleva una SLE de $78,22 \pm 7,91$ meses vs $101,07 \pm 4,04$ meses cuando estos virus no participan en la etiología de la cirrosis ($p = 0,04$, Figura 93). No influye que la infección sea secundaria a VHB o VHC ($p = 0,34$) (Tabla 98).

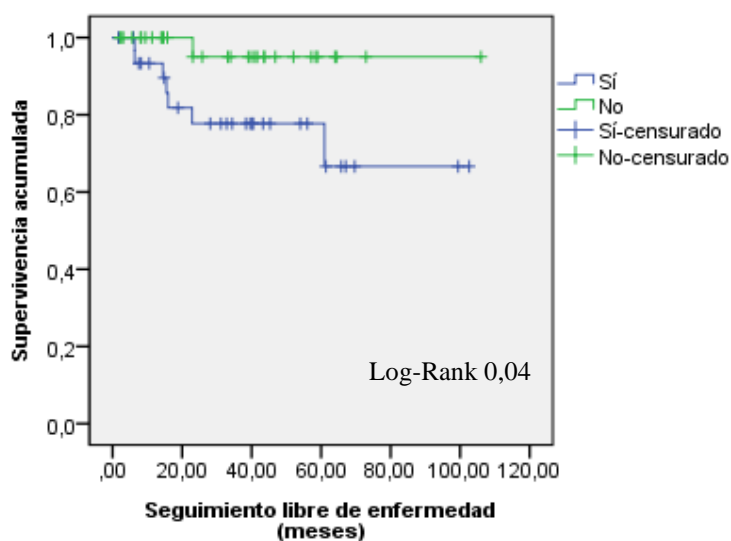


Figura 93. Supervivencia libre de enfermedad según etiología vírica de la cirrosis

Los pacientes en cuya etiología participa el alcohol tienen un período libre de enfermedad medio de $89,81 \pm 6,97$ meses frente a $83,87 \pm 9,84$ meses en los que el alcohol no influye en la etiología ($p = 0,49$). Cuando el alcohol es el único agente etiológico, el período libre de enfermedad medio es de $101,87 \pm 4,04$ meses frente a $52,89 \pm 5,79$ meses cuando se asocia a algún virus hepatotropo ($p = 0,04$, Figura 94) (Tabla 98).

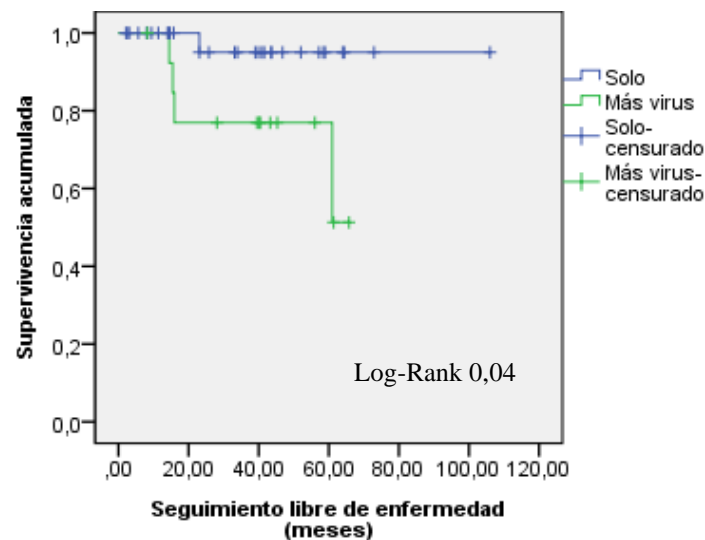


Figura 94. Supervivencia libre de enfermedad según participación del alcohol en la etiología de la cirrosis

No influye en el período libre de enfermedad la presencia de sintomatología en el momento del diagnóstico del CHC ($p = 0,09$), la causa que motivó el diagnóstico tumoral ($p = 0,25$), la AFP ($p = 0,22$) ni la función hepática según la clasificación de Child-Pugh ($p = 0,60$) ni el MELD ($p = 0,18$). No obstante, una bilirrubina $\leq 1,2$ mg/dl conlleva un período libre de enfermedad medio de $77,98 \pm 8,05$ vs $102,18 \pm 3,75$ meses cuando es mayor ($p = 0,06$) (Tabla 98).

Tabla 98. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales						
Variables		Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^χ
Cirrosis						< 0,01
▪ Sí		90,98 ± 5,39	98,2	87,1	87,1	
▪ No		6,34 ± 0	0			
Tipo de Cirrosis ^α						0,12
▪ Etílica		101,87 ± 4,04	100	95,0	95,0	
▪ Vírica		88,71 ± 9,06	93,3	84,0	84,0	
▪ Etílica + vírica		52,89 ± 5,79	100	76,9	76,9	
Etiología vírica						0,04
▪ Sí		78,22 ± 7,91	93,3	77,7	77,7	
▪ No		101,87 ± 4,04	100	95,0	95,0	
Agente viral implicado ^β						0,34
▪ VHB		69,72 ± 12,00	92,3	64,6	64,6	
▪ VHC		84,07 ± 9,39	94,1	87,8	87,8	
Etiología enólica						0,49
▪ Sí		89,81 ± 6,97	100	88,1	88,1	
▪ No		83,57 ± 9,84	87,5	78,8	78,8	
Participación del alcohol [€]						0,04
▪ Sólo		101,87 ± 4,04	100	95,0	95,0	
▪ Asociado a virus		52,89 ± 5,79	100	76,9	76,9	
Sintomatología al diagnóstico						0,09
▪ Sí			100	100	100	
▪ No			95,3	81,2	81,2	
Motivo diagnóstico del CHC						0,25
▪ Controles hepatopatía			95,3	81,2	81,2	
▪ Descompensación o Síndrome constitucional			100	100	100	
Bilirrubina total						0,06
▪ ≤ 1,2 mg/dl		77,98 ± 8,05	100	77,6	77,6	
▪ > 1,2 mg/dl		102,18 ± 3,75	96,2	96,2	96,2	
AFP						0,22
▪ ≤ 200 ng/ml			95,6	81,0	81,0	
▪ > 200 ng/ml			100	100		
▪ No conocido			100	100	100	
Child-Pugh						0,60
▪ A			94,7	84,5	84,5	
▪ B			100	83,9	83,9	
▪ C			100	100	100	
MELD						0,18
▪ 6 - 14			95,9	83,0	83,0	
▪ ≥ 15			100	100	100	
*: valor medio ± desviación standard en meses		β: sólo pacientes con etiología vírica				
∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier		€: sólo pacientes con etiología enólica				
α: sólo pacientes con cirrosis		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)				

5.14.2 Estudio de variables diagnósticas

5.14.2.1 Prueba diagnóstica

La SLE media es de 91,79 ± 5,58 meses cuando el diagnóstico es con RM y/o TC frente a 40,87 ± 12,87 meses cuando estas pruebas diagnósticas no son determinantes (p = 0,05, Figura 95 y Tabla 99).

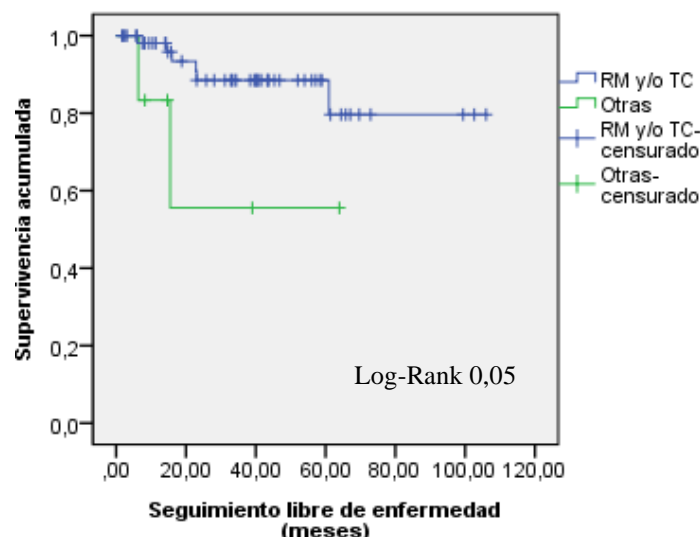


Figura 95. Supervivencia libre de enfermedad según prueba diagnóstica

5.14.2.2 *Tamaño de la lesión de mayor diámetro*

La SLE media en lesiones ≤ 3 cm es de $95,36 \pm 4,91$ meses, entre 3 y 5 cm de $71,75 \pm 12,15$ meses y en > 5 cm de $50,71 \pm 18,11$ meses ($p = 0,01$). Si el punto de corte son los 3 cm, en ≤ 3 cm la SLE es de $95,36 \pm 4,91$ meses vs $72,40 \pm 11,01$ meses cuando es > 3 cm ($p < 0,01$). No influye al colocar el punto en los 5 cm (Tabla 99).

5.14.2.3 *Suma de diámetros de todas las lesiones*

La SLE a los cinco años en pacientes cuya suma de lesiones es ≤ 3 cm es de 100%, entre 3 y 5 cm del 62,2% y en > 5 cm del 78,8% ($p < 0,01$). Cuando el punto de corte lo colocamos en los 3 cm, la SLE a los cinco años es del 100% en ≤ 3 cm y del 69,0% en mayores ($p < 0,01$). No influye al colocar el punto en los 5 cm (Tabla 99).

5.14.2.4 *Focalidad tumoral*

El período libre de enfermedad en pacientes con CHC solitario es de $95,67 \pm 4,89$ meses frente a $72,84 \pm 12,04$ meses en CHC multifocales ($p = 0,15$, Tabla 99).

5.14.2.5 *Existencia de trombosis portal*

La presencia de trombosis portal en el diagnóstico del CHC conlleva una SLE media de $29,96 \pm 8,20$ meses frente a $92,17 \pm 5,38$ meses ($p = 0,02$). Cuando la trombosis afecta al tronco, la SLE es de $37,82 \pm 6,10$ meses frente a $6,37 \pm 0$ meses cuando afecta a alguna de las ramas ($p = 0,08$) (Tabla 99).

Tabla 99. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año[∂]	3º año[∂]	5º año[∂]	p^χ
Diagnóstico por RM y/o TC					0,05
▪ Sí	91,79 ± 5,58	98,1	88,5	88,5	
▪ No	40,87 ± 12,87	83,3	55,6	55,6	
Tamaño LOE mayor					0,01
▪ ≤ 3 cm	95,36 ± 4,91	100	96,6	96,6	
▪ 3-5 cm	71,75 ± 12,15	93,3	62,2	62,2	
▪ > 5 cm	50,71 ± 18,11	66,7	66,7	66,7	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					< 0,01
▪ Sí	95,36 ± 4,91	100	96,6	96,6	
▪ No	72,40 ± 11,01	88,9	63,5	63,5	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,34
▪ Sí	90,13 ± 5,70	98,2	86,6	86,6	
▪ No	50,71 ± 18,11	66,7	66,7	66,7	
Suma tamaño total de LOES					< 0,01
▪ ≤ 3 cm		100	100	100	
▪ 3-5 cm		93,3	62,2	62,2	
▪ > 5 cm		90,0	78,8	78,8	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					< 0,01
▪ Sí		100	100	100	
▪ No		92,0	69,0	69,0	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,58
▪ Sí	90,21 ± 6,11	97,9	87,1	87,1	
▪ No	83,20 ± 12,19	90,0	78,8	78,8	
Focalidad					0,15
▪ Solitario	95,67 ± 4,89	97,7	88,6	88,6	
▪ Multifocal	72,84 ± 12,04	93,3	78,3	78,3	
Trombosis portal					0,02
▪ Sí	29,96 ± 8,20	75,0	50,0		
▪ No	92,17 ± 5,38	98,1	88,7	88,7	
Localización de la trombosis portal^a					0,08
▪ Tronco	37,82 ± 6,10	100	66,7		
▪ Rama	6,37 ± 0	0			
*: valor medio ± desviación standard en meses α: sólo pacientes con trombosis portal ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.14.3 Estudio de variables previas al trasplante hepático

5.14.3.1 Tiempo hasta presentación en comité de tumores

Cuando este período es ≤ 20 días, la SLE a los cinco años es del 96,3% frente a si es > 20 días del 78,7% (p = 0,17, Tabla 100).

5.14.3.2 Evolución en lista de espera

La SLE cuando el período de tiempo hasta el TH es ≤ 90 días es de 86,64 ± 6,92 meses frente a 87,54 ± 7,34 días cuando este tiempo es mayor (p = 0,42). La SLE a los cinco años cuando el período de tiempo hasta la realización del primer tratamiento sobre el CHC es ≤ 60 días es del 85,0% frente al 85,1% cuando es mayor (p = 0,82) (Tabla 100).

La realización de un tratamiento combinado conlleva una SLE media de $85,67 \pm 6,23$ meses respecto a $92,06 \pm 8,90$ meses cuando no es necesario el mismo ($p = 0,40$). Cuando este tratamiento se realiza con intención de downstaging, la SLE es de $82,26 \pm 12,68$ meses frente a $90,25 \pm 6,10$ meses en los pacientes en los que o no se ha precisado tratamiento combinado o éste no se ha realizado con intención de downstaging ($p = 0,57$) (Tabla 100).

La SLE media en pacientes cuyo CHC excede los CM es de $76,22 \pm 12,93$ meses frente a $92,00 \pm 5,98$ meses cuando los cumplen ($p = 0,15$, Tabla 100).

Tabla 100. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a al trasplante hepático					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 20 días					0,17
▪ Sí		96,3	96,3	96,3	
▪ No		96,6	78,7	78,7	
▪ No conocido		100			
Tiempo medio hasta TH ≤ 90 días					0,42
▪ Sí	86,64 ± 6,92	96,8	92,2	92,2	
▪ No	87,54 ± 7,38	96,3	79,3	79,3	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,82
▪ Sí		94,6	85,0	85,0	
▪ No		100	85,1	85,1	
▪ No conocido		100			
Tratamiento combinado					0,40
▪ Sí	85,67 ± 6,23	94,3	80,9	80,9	
▪ No	92,06 ± 8,90	100	93,3	93,3	
Tratamiento intención Downstaging					0,57
▪ Sí	82,26 ± 12,68	88,9	77,8	77,8	
▪ No	90,25 ± 6,10	98,0	87,2	87,2	
Excede Criterios de Milán					0,15
▪ Sí	76,22 ± 12,93	81,8	71,6	71,6	
▪ No	92,00 ±5,98	100	89,0	89,0	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^z : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.14.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

El período libre de enfermedad medio en pacientes que reciben transfusión de hematíes durante el intraoperatorio es de $101,27 \pm 4,63$ meses frente a $76,53 \pm 7,80$ meses en los que no reciben transfusión ($p = 0,10$). No influye en la SLE la transfusión de plasma ($p = 0,47$), plaquetas ($p = 0,85$) ni el número total de hemoderivados transfundidos ($p = 0,23$) (Tabla 101).

La SLE media en pacientes que presentan alguna complicación durante el postoperatorio inmediato es de $93,90 \pm 5,66$ meses frente a $76,46 \pm 11,35$ meses en los

que no la presentan ($p = 0,49$). Cuando existe rechazo del injerto, la SLE media es de $98,90 \pm 6,86$ meses vs $81,11 \pm 7,89$ meses cuando no existe ($p = 0,29$). La SLE media en pacientes que han tenido alguna complicación quirúrgica postoperatoria es de $101,49 \pm 4,42$ meses frente a $78,41 \pm 8,28$ meses ($p = 0,09$). Los que sufrieron alguna complicación médica inmediata presentan una SLE media de $93,99 \pm 6,49$ meses vs $82,26 \pm 8,39$ meses ($p = 0,59$). No es determinante para la SLE ni la estancia hospitalaria ($p = 0,97$) ni el reingreso ($p = 0,68$) (Tabla 101).

Tabla 101. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias					
Variables	Supervivencia*	1º año ^δ	3º año ^δ	5º año ^δ	p ^χ
Transfusión de hemáties					0,10
▪ Sí	$101,27 \pm 4,63$	95,2	95,2	95,2	
▪ No	$76,53 \pm 7,80$	97,3	79,7	79,7	
Transfusión ≤ 4 concentrados hemáties^α					0,74
▪ Sí		94,7	94,7	94,7	
▪ No		100	100		
Transfusión de plasma					0,47
▪ Sí	$95,26 \pm 7,16$	94,4	88,1	88,1	
▪ No	$79,68 \pm 7,62$	97,5	84,2	84,2	
Transfusión de plaquetas					0,85
▪ Sí	$89,26 \pm 10,74$	91,7	81,5	81,5	
▪ No	$86,53 \pm 6,19$	97,8	86,8	86,8	
Total hemoderivados $\leq 8^{\beta}$					0,23
▪ Sí		92,9	83,6	83,6	
▪ No		100	100	100	
Morbilidad					0,49
▪ Sí	$93,90 \pm 5,66$	93,9	87,0	87,0	
▪ No	$76,46 \pm 11,35$	100	82,6	82,6	
Rechazo					0,29
▪ Sí	$98,90 \pm 6,86$	92,9	92,9	92,9	
▪ No	$81,11 \pm 7,89$	97,7	83,0	83,0	
Complicación quirúrgica					0,09
▪ Sí	$101,49 \pm 4,42$	95,5	95,5	95,5	
▪ No	$78,41 \pm 8,28$	100	79,5	79,5	
Complicación médica					0,59
▪ Sí	$93,99 \pm 6,49$	96,2	86,8	86,8	
▪ No	$82,26 \pm 8,39$	96,9	84,7	84,7	
Estancia hospitalaria ≤ 25 días					0,97
▪ Sí	$85,48 \pm 6,60$	100	85,7	85,7	
▪ No	$92,73 \pm 8,74$	86,7	86,7	86,7	
Reingreso					0,68
▪ Sí	$58,29 \pm 12,65$	100	75,0	75,0	
▪ No	$89,90 \pm 5,76$	96,2	86,5	86,5	
*: valor medio \pm desviación standard en meses δ: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier α: sólo pacientes que se transfunden hemáties β: sólo pacientes que reciben hemoderivados p ^χ : test de log-rank (significación estadística $< 0,05$)					

5.14.5 Estudio de variables patológicas

5.14.5.1 CHC incidental

La SLE a los tres años es del 100% en CHC incidentales frente a 85,0% cuando la indicación de TH es la existencia de CHC ($p = 0,51$, Tabla 102).

5.14.5.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La SLE media en lesiones ≤ 3 cm es de $91,86 \pm 5,15$ meses, entre 3 y 5 cm de $84,20 \pm 13,58$ meses y en > 5 cm de $18,21 \pm 6,34$ meses ($p < 0,01$, Figura 96). Al colocar el punto de corte en los 3 cm, en ≤ 3 cm es de $91,86 \pm 5,15$ meses y en > 3 cm de $72,86 \pm 13,27$ meses ($p = 0,02$). Y si lo colocamos en los 5 cm, en ≤ 5 cm es de $92,47 \pm 5,29$ meses y en > 5 cm de $18,21 \pm 6,34$ meses ($p < 0,01$) (Tabla 102).

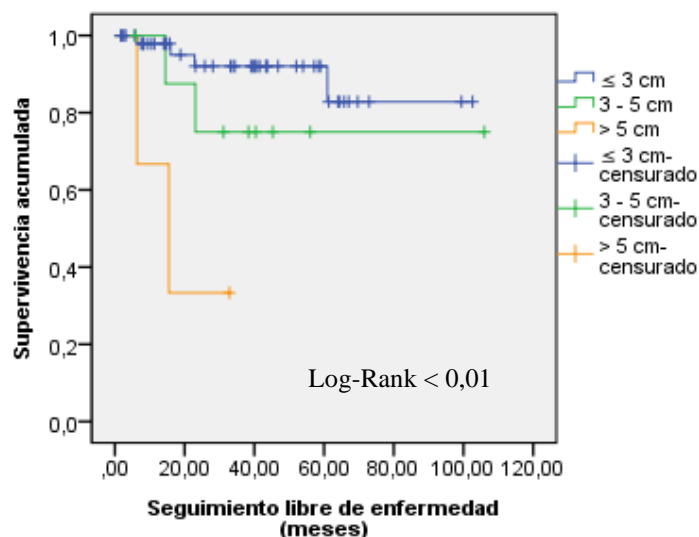


Figura 96. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño de la lesión de mayor diámetro

5.14.5.3 Suma de diámetros de todas las lesiones

La SLE media cuando la suma total es de ≤ 3 cm es de $96,53 \pm 4,16$ meses, entre 3 y 5 cm de $88,76 \pm 10,62$ meses y en > 5 cm de $35,28 \pm 7,48$ meses ($p < 0,01$, Figura 97). Al colocar el punto de corte en los 3 cm, en ≤ 3 cm es de $96,53 \pm 4,16$ meses y en > 3 cm de $75,22 \pm 10,54$ meses ($p = 0,03$). Y si lo colocamos en los 5 cm, en ≤ 5 cm es de $95,60 \pm 5,05$ meses y en > 5 cm de $35,28 \pm 7,48$ meses ($p = 0,01$) (Tabla 102).

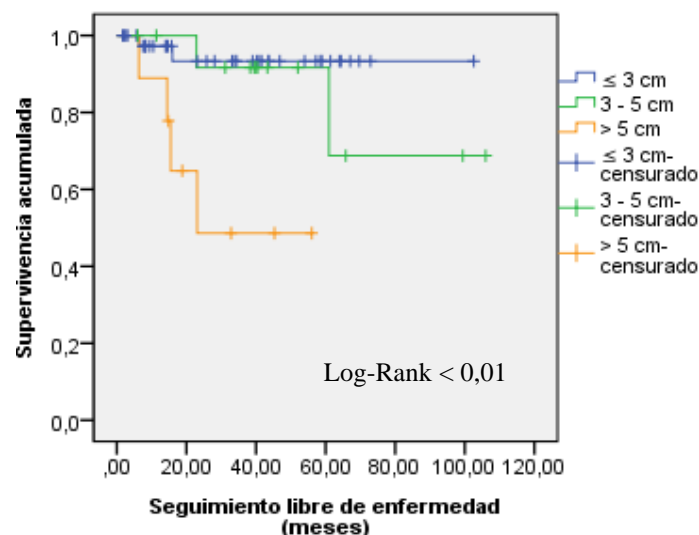


Figura 97. Supervivencia libre de enfermedad según la suma de los diámetros de todas las lesiones

5.14.5.4 Focalidad y satelitosis

El período libre de enfermedad medio en CHC solitarios es de $97,21 \pm 4,87$ meses vs $71,26 \pm 10,53$ meses en multifocales ($p = 0,13$), de $97,79 \pm 3,94$ meses en CHC con ≤ 3 nódulos vs $36,67 \pm 10,34$ meses con > 3 nódulos ($p < 0,01$, Figura 98) (Tabla 102)..

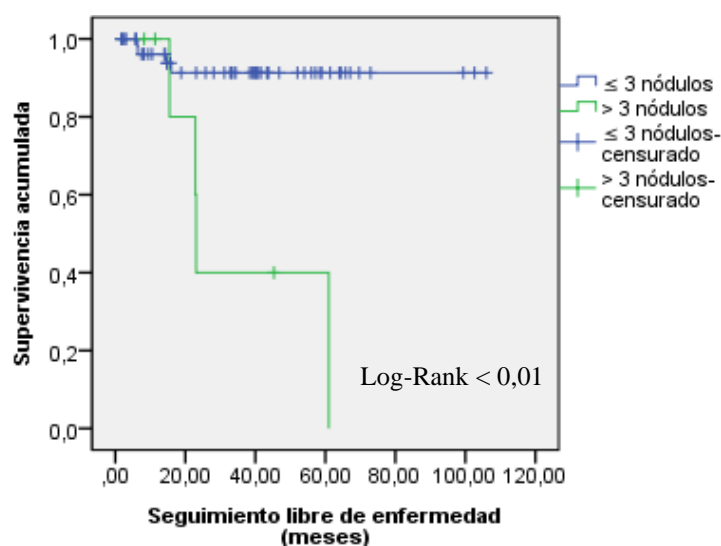


Figura 98. Supervivencia libre de enfermedad según número de nódulos del CHC

El período libre de enfermedad medio cuando existe satelitosis es de $40,12 \pm 12,87$ meses vs $95,91 \pm 4,28$ meses cuando no existe ($p < 0,01$, Figura 99) (Tabla 102).

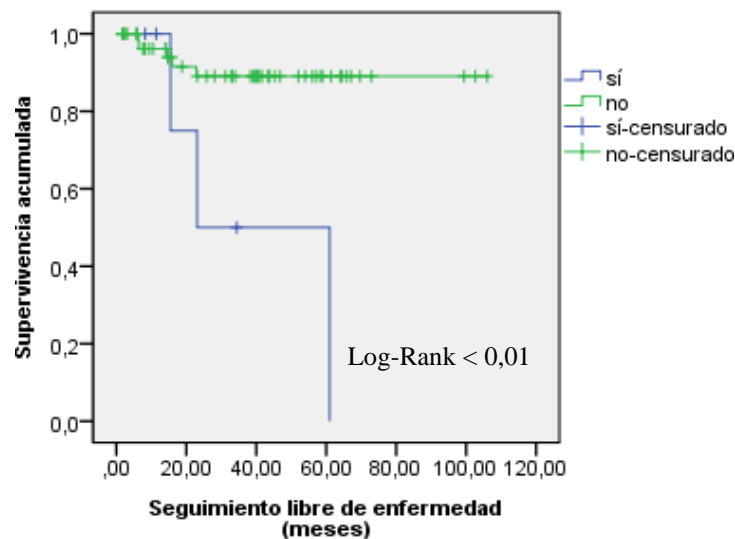


Figura 99. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de satelitosis

5.14.5.5 Invasión vascular, trombosis portal y CHC extrahepático

LA SLE media en presencia de invasión vascular es de $43,03 \pm 8,77$ meses vs $92,18 \pm 5,39$ meses cuando no está presente ($p = 0,08$, Figura 100). Ante la existencia de trombosis portal, es de $31,17 \pm 5,87$ meses vs $90,71 \pm 5,48$ meses cuando no existe ($p = 0,27$). La SLE media ante un CHC extrahepático en el momento del TH es de $14,45 \pm 0$ meses vs $91,11 \pm 5,37$ meses cuando está confinado en el hígado ($p < 0,01$) (Tabla 102).

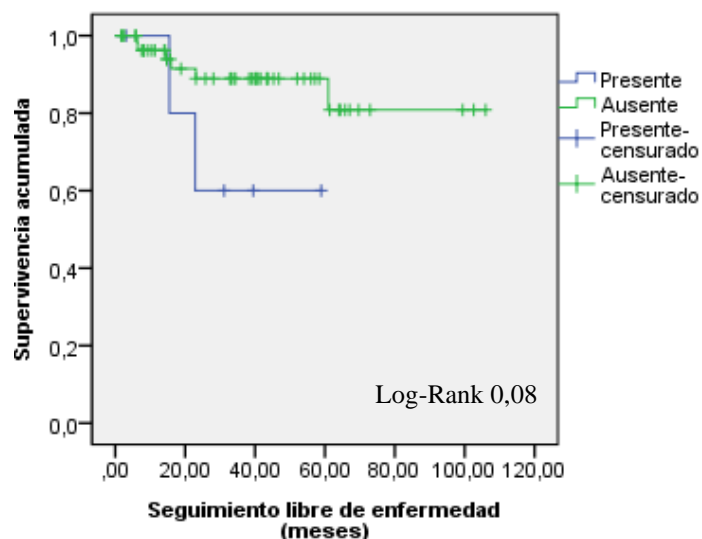


Figura 100. Supervivencia libre de enfermedad según la presencia de invasión vascular

5.14.5.6 Tratamiento downstaging y Criterios de Milán

La SLE media cuando el tratamiento de downstaging ha sido efectivo es de $79,72 \pm 14,01$ meses vs $90,25 \pm 6,10$ meses cuando no ha sido preciso realizarlo ($p = 0,47$). La

SLE media en CHC que exceden los CM es de $27,59 \pm 5,14$ meses vs $97,70 \pm 4,73$ meses cuando los cumplen ($p < 0,01$, Figura 101) (Tabla 102).

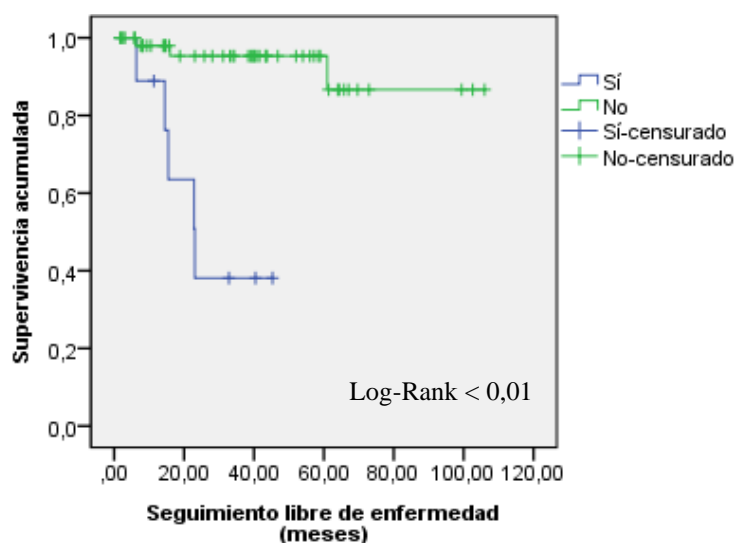


Figura 101. Supervivencia libre de enfermedad según el CHC exceda los Criterios de Milán

Tabla 102. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (I)					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
CHC incidental					0,51
▪ Sí		100	100		
▪ No		96,4	85,0	85,0	
Tamaño LOE mayor					< 0,01
▪ ≤ 3 cm	91,86 ± 5,15	97,9	92,0	92,0	
▪ 3-5 cm	84,20 ± 13,38	100	75,0	75,0	
▪ > 5 cm	18,21 ± 6,34	66,7	33,3		
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,02
▪ Sí	91,86 ± 5,15	97,9	92,0	92,0	
▪ No	72,86 ± 13,27	90,9	63,6	63,6	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					< 0,01
▪ Sí	92,47 ± 5,29	98,2	88,9	88,9	
▪ No	18,21 ± 6,34	66,7	33,3		
Suma tamaño total de LOES					< 0,01
▪ ≤ 3 cm	96,53 ± 4,16	97,2	93,3	93,3	
▪ 3-5 cm	88,76 ± 10,62	100	91,7	91,7	
▪ > 5 cm	35,28 ± 7,48	88,9	48,6		
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,03
▪ Sí	96,53 ± 4,16	97,2	93,3	93,3	
▪ No	75,22 ± 10,54	95,5	74,9	74,9	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,01
▪ Sí	95,60 ± 5,05	98,0	92,7	92,7	
▪ No	35,28 ± 7,48	88,9	48,6		
Focalidad tumoral					0,13
▪ Solitario	97,21 ± 4,87	94,4	90,8	90,8	
▪ Multinodular	71,26 ± 10,53	100	77,3	77,3	
Número de LOES					< 0,01
▪ ≤ de 3	97,79 ± 3,94	96,1	91,3	91,3	
▪ > de 3	36,67 ± 10,34	100	40,0	40,0	
Satelitosis					< 0,01

▪ Sí	40,12 ± 12,87	100	50,0	50,0	
▪ No	95,91 ± 4,28	96,2	89,0	89,0	
Invasión vascular					0,08
▪ Sí	43,03 ± 8,77	100	60,0		
▪ No	92,18 ± 5,39	96,2	88,9	88,9	
Trombosis portal					0,27
▪ Sí	31,17 ± 5,87	100	50,0		
▪ No	90,71 ± 5,48	96,4	87,2	87,2	
CHC extrahepático					< 0,01
▪ Sí	14,45 ± 0	100	0		
▪ No	91,11 ± 5,37	96,5	87,5	87,5	
Downstaging					0,47
▪ Efectivo	79,72 ± 14,01	87,5	75,0	75,0	
▪ No realizado	90,25 ± 6,10	98,0	87,2	87,2	
Excede los Criterios de Milán					< 0,01
▪ Sí	27,59 ± 5,14	88,9	38,1		
▪ No	97,70 ± 4,73	98,0	95,3	95,3	
*: valor medio ± desviación standard en meses		p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)			
∅: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.14.5.7 Existencia de cápsula

La SLE media en pacientes con CHC encapsulado es de $89,04 \pm 5,61$ meses, de $64,97 \pm 4,43$ meses cuando no hay cápsula y de $83,35 \pm 11,02$ meses cuando se desconoce su existencia ($p = 0,63$, Tabla 103).

5.14.5.8 Grado de diferenciación celular y variante fibrolamelar

El período libre de enfermedad en CHC con grado I-II de diferenciación celular es de $102,25 \pm 3,68$ meses mientras que en aquellos con grado III-IV es de $43,75 \pm 7,55$ meses ($p < 0,01$, Figura 102 y Tabla 103).

La SLE en pacientes que presentan necrosis tumoral del CHC es de $94,55 \pm 7,67$ meses frente a $86,29 \pm 7,06$ meses cuando no existe necrosis ($p = 0,47$). La SLE en la variante fibrolamelar del CHC es de $6,34 \pm 0$ meses frente a $87,38 \pm 7,14$ meses en CHC no fibrolamelares ($p < 0,01$) (Tabla 103).

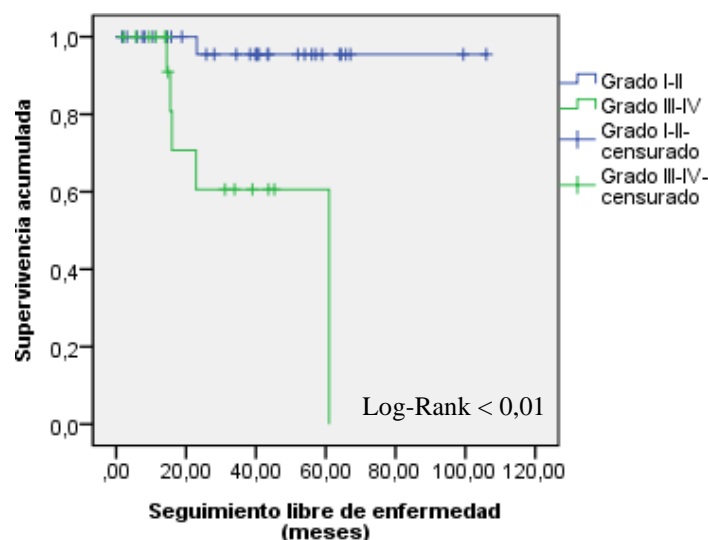


Figura 102. Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación celular del CHC

Tabla 103. Supervivencia libre de enfermedad según las variables patológicas (II)					
Variables	Supervivencia*	1º año [∂]	3º año [∂]	5º año [∂]	p ^χ
CHC encapsulado^α					0,63
▪ Sí	89,04 ± 5,61	96,4	88,0	88,0	
▪ No	64,97 ± 4,43	100	90,0	90,0	
▪ No conocido	83,35 ± 11,02	100	82,5	82,5	
Grado diferenciación celular^α					< 0,01
▪ I		100	100	100	
▪ II		100	90,9	90,9	
▪ III		100	58,3	58,3	
▪ IV		100	66,7		
Grado diferenciación celular por grupos^α					< 0,01
▪ I-II	102,25 ± 3,68	100	95,5	95,5	
▪ III-IV	43,75 ± 7,55	100	60,6	60,6	
Necrosis tumoral					0,47
▪ Si	94,55 ± 7,67	91,7	91,7	91,7	
▪ No	86,29 ± 7,06	97,8	83,9	83,9	
CHC fibrolamelar^β					< 0,01
▪ Sí	6,34 ± 0	0			
▪ No	87,38 ± 7,14	100	84,9	84,9	
*: valor medio ± desviación standard en meses ∂: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier α: se excluyen CHC fibrolamelar, necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida β: se excluyen necrosis tumoral y anatomía patológica desconocida p ^χ : test de log-rank (significación estadística < 0,05)					

5.14.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras el trasplante hepático

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión de Cox. No

hallamos ninguna variable que influya de manera independiente en la SLE en estos pacientes.

5.15 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

Para estudiar la SLE en los pacientes con CHC sometidos a ablación por RF, unificaremos los grupos del ASB y RAS tratando de conseguir una visión general del período libre de enfermedad en estos pacientes. No obstante, ambos grupos serán analizados como factores independientes dentro de las variables epidemiológicas.

Para el análisis de la SLE, excluirémos los EPI (4 pacientes), de forma que, de los 68 pacientes sometidos a RF, entrarán en el análisis de la SLE 64 pacientes (94,11%). El tiempo medio libre de enfermedad en estos pacientes es de $29,03 \pm 4,72$ meses (IC95%: 19,77-38,29), con una SLE al año, tres años y cinco años de 58,5%, 28,5% y 14,7%, respectivamente (Figura 103).

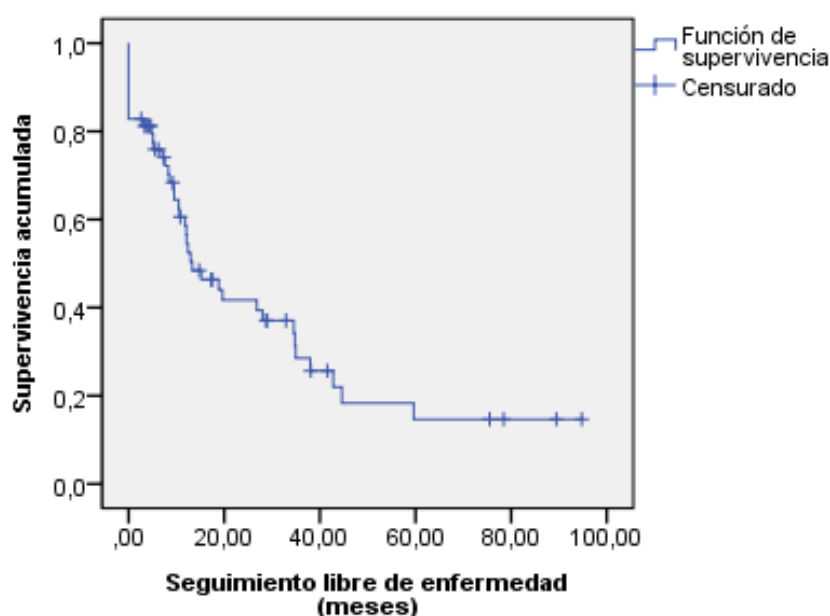


Figura 103. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidos radiofrecuencia

5.15.1 Estudio de variables epidemiológicas y funcionales

La SLE en pacientes del grupo ASB es de $31,17 \pm 7,07$ meses mientras que la del grupo RAS es de $27,33 \pm 5,96$ meses ($p = 0,72$). En pacientes ≤ 70 años, la SLE media es

de $34,54 \pm 8,24$ meses frente a $26,57 \pm 5,35$ meses en > 70 años ($p = 0,70$). En hombres es de $31,25 \pm 5,38$ meses y en mujeres $15,65 \pm 4,17$ meses ($p = 0,28$). El período libre de enfermedad no depende de la existencia de cardiopatía ($p = 0,25$), de broncopatía ($p = 0,26$) ni de diabetes mellitus ($p = 0,68$). La SLE media es de $21,47 \pm 4,61$ meses en pacientes que presentan otras patologías médicas mientras que es de $39,93 \pm 8,76$ meses cuando no presentan patología médica asociada ($p = 0,05$) (Tabla 104 y Figura 104).

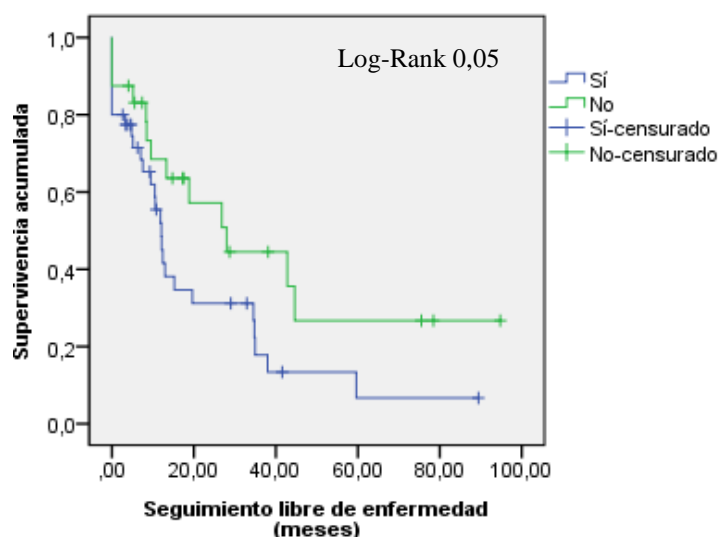


Figura 104. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de otras enfermedades

Tabla 104. Supervivencia libre de enfermedad según variables epidemiológicas					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Área de procedencia					0,72
▪ ASB	31,17 \pm 7,07	64,4	24,3	18,2	
▪ RAS	27,33 \pm 5,96	53,9	32,4	13,0	
Edad					0,70
▪ ≤ 70 años	34,54 \pm 8,24	53,6	29,0	29,0	
▪ > 70 años	26,57 \pm 5,35	63,0	28,1	9,6	
Sexo					0,28
▪ Hombre	31,25 \pm 5,38	61,2	32,4	16,5	
▪ Mujer	15,65 \pm 4,17	48,1	14,4		
Cardiopatía					0,25
▪ Sí	16,84 \pm 3,87	32,4	16,2		
▪ No	31,46 \pm 5,56	69,8	32,1	16,3	
Broncopatía					0,26
▪ Sí	37,74 \pm 10,40	83,3	47,6	23,8	
▪ No	26,63 \pm 4,95	55,5	25,0	13,1	
Diabetes					0,68
▪ Sí	27,46 \pm 9,63	33,3	25,0	16,7	
▪ No	27,59 \pm 5,03	66,2	29,3	12,5	
Otras enfermedades					0,05
▪ Sí	21,47 \pm 4,61	52,0	17,8	6,7	
▪ No	39,93 \pm 8,76	68,5	44,5	26,7	
*: valor medio \pm desviación standard en meses p ^z : test de log-rank (significación estadística $< 0,05$)					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

La SLE media en pacientes cirróticos es de $29,89 \pm 4,87$ meses vs $8,49 \pm 3,33$ meses en los pacientes con hepatopatía crónica ($p = 0,14$). Dentro de los cirróticos, los de etiología etílica tienen una SLE media de $28,94 \pm 5,31$ meses, los de etiología vírica de $23,87 \pm 5,97$ meses, los de etiología etílica y vírica de $33,71 \pm 12,22$ meses y si la cirrosis es por hemocromatosis de $29,01 \pm 18,27$ meses ($p = 0,81$) (Tabla 105).

Cuando algún virus hepatotrofo participa en la cirrosis, la SLE es de $28,42 \pm 6,40$ meses frente a $29,34 \pm 6,42$ meses cuando no participan ($p = 0,64$). Cuando el alcohol participa en la cirrosis, la SLE media es de $33,15 \pm 6,62$ meses frente a $24,69 \pm 6,28$ meses cuando no participa ($p = 0,23$) (Tabla 105).

No son determinantes en la SLE la existencia de sintomatología en el momento del diagnóstico del CHC ($p = 0,59$), la causa que motivó el diagnóstico del CHC ($p = 0,33$), la bilirrubina total ($p = 0,13$), la AFP ($p = 0,49$) ni la función hepática medida por la clasificación de Child-Pugh ($p = 0,81$) (Tabla 105).

Tabla 105. Supervivencia libre de enfermedad según hepatopatía de base y variables funcionales					
Variables	Supervivencia*	1º año^d	3º año^d	5º año^d	p^z
Cirrosis					0,14
▪ Sí	$29,89 \pm 4,87$	61,0	29,7	15,3	
▪ No	$8,49 \pm 3,33$	0			
Tipo de Cirrosis^a					0,81
▪ Etílica	$28,94 \pm 5,31$	76,7	32,0	0	
▪ Vírica	$23,87 \pm 5,97$	45,7	32,0	10,7	
▪ Etílica + vírica	$33,71 \pm 12,22$	70,0	25,0	25,0	
▪ Hemocromatosis	$29,01 \pm 18,27$	57,1	28,6	28,6	
Etiología vírica					0,64
▪ Sí	$28,42 \pm 6,40$	52,1	28,1	16,9	
▪ No	$29,34 \pm 6,42$	67,1	29,5	11,1	
Agente implicado^b					0,86
▪ VHB		40,0	40,0	20,0	
▪ VHC		54,0	24,2	16,1	
▪ VHB + VHC					
Etiología enólica					0,23
▪ Sí	$33,15 \pm 6,62$	74,9	29,1	15,5	
▪ No	$24,69 \pm 6,28$	42,6	28,4	14,2	
Participación del alcohol^c					0,91
▪ Sólo	$28,94 \pm 5,31$	76,7	32,0	0	
▪ Asociado a virus	$33,71 \pm 12,22$	70,0	25,0	25,0	
Sintomatología al diagnóstico					0,59
▪ Sí	$37,00 \pm 13,97$	46,7	31,1	31,1	
▪ No	$25,95 \pm 4,40$	60,7	27,6	9,7	
Motivo diagnóstico del CHC					0,33
▪ Controles hepatopatía	$26,61 \pm 5,11$	61,5	28,7	11,5	
▪ Descompensación	$37,74 \pm 18,87$	50,0	50,0	50,0	
▪ Síndrome constitucional	$36,90 \pm 17,52$	50,0	25,0	25,0	
▪ Alteraciones analíticas	$19,92 \pm 8,09$	50,0	0		
▪ Dolor abdominal	0 ± 0	0			
▪ Control otras patologías	$22,91 \pm 8,65$	60,0	30,0	0	
Bilirrubina total					0,13

▪ $\leq 1,2$ mg/dl	37,72 \pm 7,01	65,5	31,2	26,0
▪ $> 1,2$ mg/dl	16,56 \pm 5,37	44,9	20,0	0
▪ No conocido	19,98 \pm 9,19	50,0	25,0	12,5
AFP				0,49
▪ ≤ 200 ng/ml	26,44 \pm 4,77	56,8	26,5	11,6
▪ > 200 ng/ml	52,28 \pm 21,34	66,7	66,7	66,7
▪ No conocido	23,59 \pm 5,72	66,7	33,3	
Child-Pugh				0,81
▪ A	29,33 \pm 4,90	58,7	28,7	14,8
▪ B	15,30 \pm 4,55	60,0		
*: valor medio \pm desviación standard en meses				
β: sólo pacientes con etiología vírica				
ô: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier				
€: sólo pacientes con etiología enólica				
α: sólo pacientes con cirrosis				
p ^z : test de log-rank (significación estadística $< 0,05$)				

5.15.2 Estudio de variables diagnósticas

5.15.2.1 Prueba diagnóstica

La SLE es de 28,44 \pm 5,24 meses cuando en el diagnóstico es por RM y/o TC y de 29,25 \pm 10,58 meses cuando estas pruebas no son determinantes (Tabla 106).

5.15.2.2 Tamaño de la lesión de mayor diámetro

La SLE media en lesiones ≤ 3 cm es de 28,35 \pm 5,20 meses, entre 3 y 5 cm de 29,13 \pm 6,20 meses y en > 5 cm de 34,95 \pm 0 meses ($p = 0,70$, Figura 105). No hallamos tampoco nivel estadísticamente significativo con el punto de corte en los 2 cm, 3 cm ni 5 cm (Tabla 106). La SLE cuando la suma total es ≤ 3 cm es de 30,13 \pm 6,32 meses, entre 3 y 5 cm de 33,76 \pm 8,91 meses y en > 5 cm de 23,88 \pm 7,72 meses ($p = 0,83$). No hallamos nivel estadísticamente significativo con el punto de corte en los 2 cm, 3 cm ni 5 cm (Tabla 106).

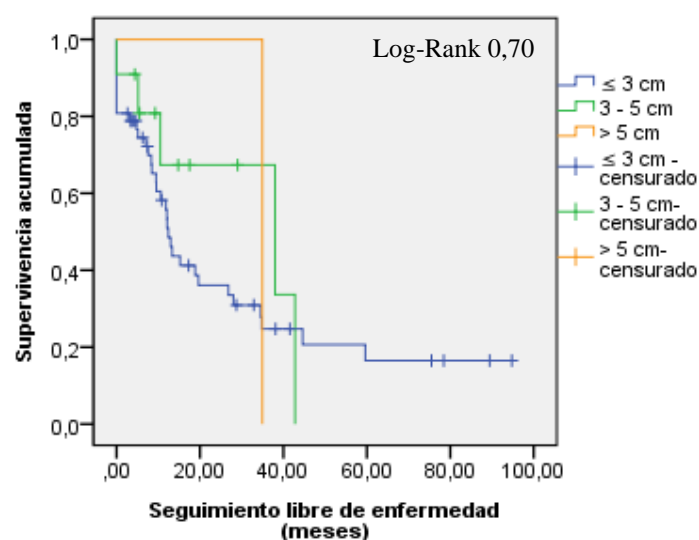


Figura 105. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño de lesión de mayor diámetro

5.15.2.3 Focalidad tumoral

La SLE media en CHC solitarios es de $28,80 \pm 5,44$ meses y en CHC multifocales de $31,07 \pm 9,77$ meses ($p = 0,77$, Tabla 106).

5.15.2.4 Existencia de trombosis portal

El período libre de enfermedad medio cuando no existe trombosis portal es de $30,46 \pm 4,88$ meses y cuando existe es de 0 ± 0 meses ($p < 0,01$, Tabla 106 y Figura 106).

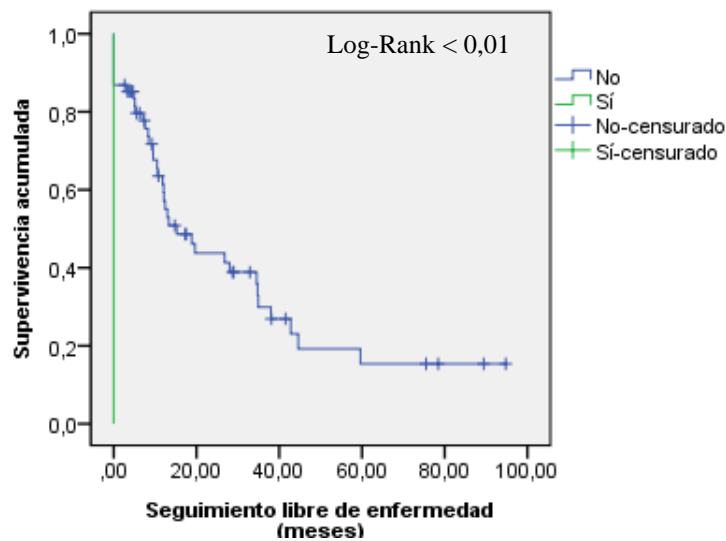


Figura 106. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de trombosis portal

Tabla 106. Supervivencia libre de enfermedad según diagnóstico radiológico					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Diagnóstico por RM y/o TC					0,84
▪ Sí	28,44 ± 5,24	58,7	25,1	15,1	
▪ No	29,25 ± 10,58	57,1	42,9	14,3	
Tamaño LOE mayor					0,70
▪ ≤ 3 cm	28,35 ± 5,20	55,8	24,7	16,5	
▪ 3-5 cm	29,13 ± 6,20	67,3	67,3	0	
▪ > 5 cm	34,95 ± 0	100	0		
Tamaño LOE mayor ≤ 2 cm					0,26
▪ Sí	16,36 ± 4,14	59,8	12,0		
▪ No	31,16 ± 5,40	58,6	32,5	16,5	
Tamaño LOE mayor ≤ 3 cm					0,40
▪ Sí	28,35 ± 5,20	55,8	24,7	16,5	
▪ No	28,99 ± 5,36	70,7	47,1	0	
Tamaño LOE mayor ≤ 5 cm					0,84
▪ Sí	29,18 ± 4,86	57,8	29,8	15,3	
▪ No	34,95 ± 0	100	0		
Suma tamaño total de LOES					0,83
▪ ≤ 3 cm	30,13 ± 6,32	59,4	21,7	21,7	
▪ 3-5 cm	33,76 ± 8,91	52,9	52,9	13,2	
▪ > 5 cm	23,88 ± 7,72	66,7	25,0	0	

Suma tamaño total de LOES ≤ 2 cm					0,26
▪ Sí	16,36 \pm 4,14	59,8	12,0		
▪ No	31,16 \pm 5,40	58,6	32,5	16,5	
Suma tamaño total de LOES ≤ 3 cm					0,58
▪ Sí	30,13 \pm 6,32	59,4	21,7	21,7	
▪ No	30,33 \pm 6,49	57,5	43,1	8,6	
Suma tamaño total de LOES ≤ 5 cm					0,97
▪ Sí	29,95 \pm 5,24	57,7	28,8	17,1	
▪ No	23,88 \pm 7,72	66,7	25,0	0	
Focalidad					0,77
▪ Solitario	28,80 \pm 5,44	60,9	25,2	16,2	
▪ Multifocal	31,07 \pm 9,77	50,5	40,4	13,5	
Trombosis portal					< 0,01
▪ Sí	30,46 \pm 4,88	63,5	29,9	15,4	
▪ No	0 \pm 0	0			

*: valor medio \pm desviación standard en meses p^x: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
 ∅: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.15.3 Estudio de variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia

5.15.3.1 Tiempo hasta presentación en comité multidisciplinar

La SLE media cuando el período es ≤ 25 días es de $23,30 \pm 5,78$ meses vs $36,10 \pm 7,11$ meses cuando es mayor ($p = 0,08$, Tabla 107 y Figura 107).

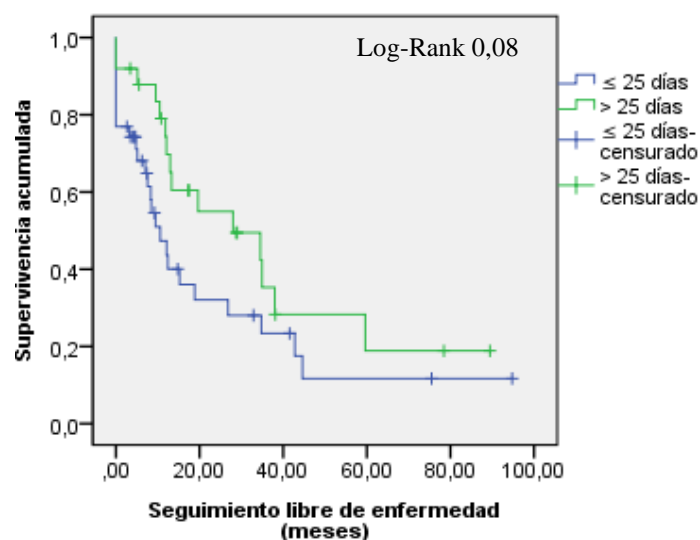


Figura 107. Supervivencia libre de enfermedad según el período de tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de comité multidisciplinar

5.15.3.2 Evolución en lista de espera

La SLE media es de $24,77 \pm 5,01$ meses cuando el tiempo hasta la RF ≤ 80 vs $35,43 \pm 7,19$ meses cuando es mayor ($p = 0,33$). El período libre de enfermedad medio es de 21,71

$\pm 4,57$ meses el tiempo hasta la realización del primer tratamiento es ≤ 60 días y de $37,98 \pm 7,70$ meses cuando mayor ($p = 0,22$) (Tabla 107).

La SLE media en pacientes en los que se realiza un tratamiento combinado sobre el mismo CHC es de $14,96 \pm 3,76$ meses frente a $32,59 \pm 5,66$ meses en los que no es necesario ($p = 0,10$, Tabla 107).

Tabla 107. Supervivencia libre de enfermedad según las variables terapéuticas previas a la radiofrecuencia					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Tiempo hasta presentar en comité ≤ 25 días					0,08
▪ Sí	23,30 \pm 5,78	47,3	23,4	11,7	
▪ No	36,10 \pm 7,11	74,4	35,3	18,8	
Tiempo medio hasta RF ≤ 80 días					0,33
▪ Sí	24,77 \pm 5,01	59,8	24,9	8,3	
▪ No	35,43 \pm 7,19	56,9	36,5	36,5	
Tiempo hasta 1º tratamiento ≤ 60 días					0,22
▪ Sí	21,71 \pm 4,57	58,7	21,3	5,3	
▪ No	37,98 \pm 7,70	58,2	36,5	27,3	
Tratamiento combinado					0,10
▪ Sí	14,96 \pm 3,76	49,0	0		
▪ No	32,59 \pm 5,66	61,7	35,0	18,0	
*: valor medio \pm desviación standard en meses p ^z : test de log-rank (significación estadística $< 0,05$)					
o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier					

5.15.4 Estudio de variables operatorias y postoperatorias

Para analizar la influencia de las variables operatorias y postoperatorias en la SLE, tendremos en cuenta el procedimiento que se perfila como el principal, esto es, los pacientes a los que se le someten a una única RF, ésta será el principal y aquellos sometidos a dos RF como tratamiento de un mismo CHC, será la segunda. De esta forma, en un primer análisis, obtendremos un total de 52 pacientes (81,25%) y, en un segundo análisis, contaremos con 12 pacientes (18,75%).

5.15.4.1 Pacientes sometidos a una radiofrecuencia

La SLE media cuando la RF se lleva a cabo por alguna técnica quirúrgica (abierta/laparoscópica) es de $30,24 \pm 5,42$ meses vs $26,03 \pm 12,21$ meses si es percutánea ($p = 0,40$, Figura 108 y Tabla 108).

La SLE media cuando existe alguna complicación tras el procedimiento es de $43,25 \pm 13,56$ meses frente a $24,70 \pm 5,01$ meses cuando no existe ($p = 0,15$). La SLE media cuando existe insuficiencia hepática es de $22,19 \pm 9,13$ meses frente a $30,61 \pm 5,68$ meses cuando no existe ($p = 0,74$). La presencia de alguna complicación quirúrgica conlleva una

SLE media de $67,07 \pm 16,36$ meses respecto a $24,82 \pm 4,58$ meses cuando no se presentan ($p = 0,06$, Figura 109). La SLE cuando existe alguna complicación médica es de $9,85 \pm 4,02$ meses y cuando no existe es de $29,63 \pm 5,21$ meses ($p = 0,94$) (Tabla 108).

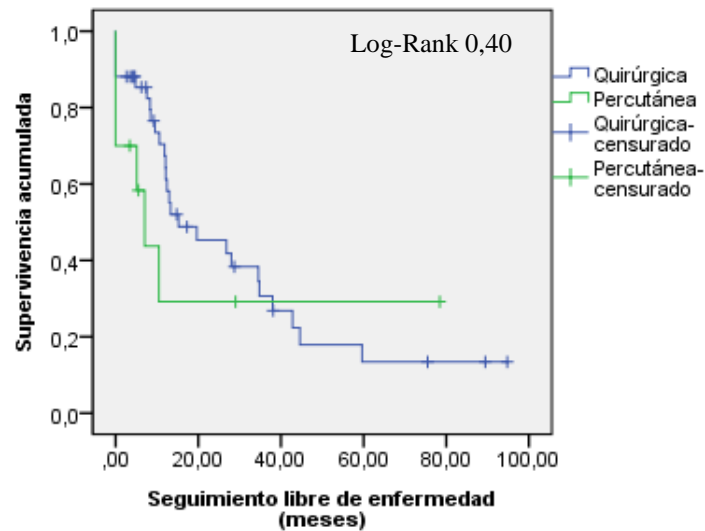


Figura 108. Supervivencia libre de enfermedad según la técnica empleada en la primera RF

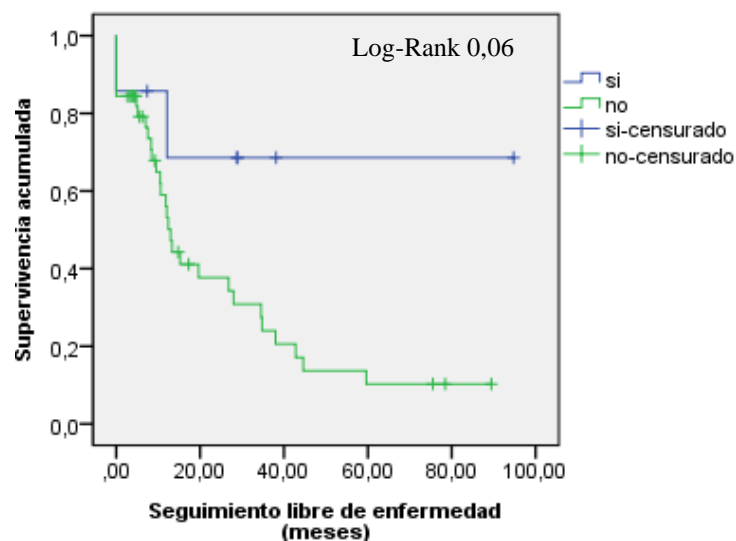


Figura 109. Supervivencia libre de enfermedad según la existencia de alguna complicación quirúrgica

El período libre de enfermedad en pacientes en los que la estancia hospitalaria es ≤ 2 días es de $41,97 \pm 9,63$ meses frente a $20,91 \pm 3,93$ meses en los que la estancia es mayor ($p = 0,13$). En los pacientes que reingresan, la SLE media es $65,21 \pm 17,13$ meses y en los que no reingresan de $25,69 \pm 4,69$ meses ($p = 0,12$) (Tabla 108).

Tabla 108. Supervivencia libre de enfermedad según las variables operatorias y postoperatorias tras la primera radiofrecuencia					
Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^x
Vía de abordaje					0,40
▪ Quirúrgica	30,24 ± 5,42	67,3	30,7	13,4	
▪ Percutánea	26,03 ± 12,21	29,2	29,2	29,2	
Morbilidad					0,15
▪ Sí	43,25 ± 13,56	76,9	56,1	28,0	
▪ No	24,70 ± 5,01	54,8	22,6	11,3	
Insuficiencia hepática					0,74
▪ Sí	22,19 ± 9,13	60,0	30,0	0	
▪ No	30,61 ± 5,68	60,2	29,5	17,2	
Complicación quirúrgica					0,06
▪ Sí	67,07 ± 16,36	85,7	68,6	68,6	
▪ No	24,82 ± 4,58	56,1	24,0	10,3	
Complicación médica					0,94
▪ Sí	9,85 ± 4,02	66,7			
▪ No	29,63 ± 5,21	60,4	29,7	15,1	
Estancia hospitalaria ≤ 2 días					0,13
▪ Sí	41,97 ± 9,63	67,5	36,4	36,4	
▪ No	20,91 ± 3,93	54,4	24,7	0	
Reingreso					0,12
▪ Sí	65,21 ± 17,13	83,3	66,7	66,7	
▪ No	25,69 ± 4,69	56,5	25,6	11,2	

*: valor medio ± desviación standard en meses p^x: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
^o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.15.4.2 Pacientes sometidos a una segunda radiofrecuencia

La realización de una segunda RF para un mismo CHC presenta una SLE media de $18,19 \pm 4,99$ meses frente a aquellos pacientes que sólo precisan una RF que es de $26,79 \pm 5,19$ meses ($p = 0,62$, Figura 110 y Tabla 109).

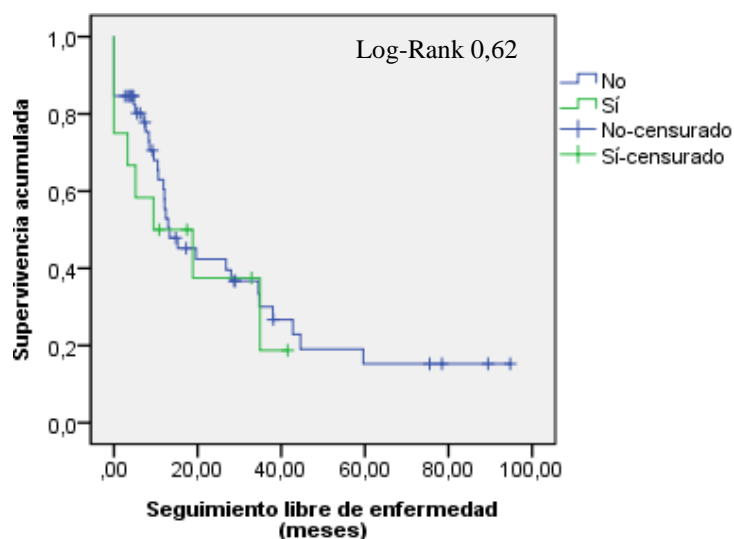


Figura 110. Supervivencia libre de enfermedad según la necesidad de una segunda RF

La SLE cuando se realiza una técnica quirúrgica en la segunda RF es de $31,63 \pm 6,20$ meses vs $9,20 \pm 4,38$ meses a una percutánea ($p = 0,04$). La única complicación tras la segunda RF es una perforación de víscera hueca, con SLE de 0 ± 0 meses vs $19,84 \pm 5,17$ meses en el resto ($p = 0,08$). La estancia hospitalaria no influye en la SLE ($p = 0,23$) (Tabla 109).

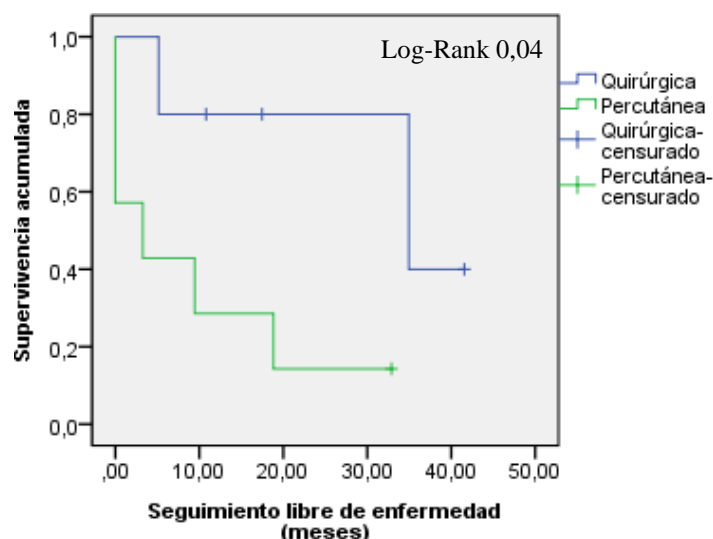


Figura 111. Supervivencia libre de enfermedad según la técnica en la segunda RF

Variables	Supervivencia*	1º año ^o	3º año ^o	5º año ^o	p ^z
Número de RF					0,62
▪ Una	26,79 ± 5,19	60,4	30,0	15,3	
▪ Dos	18,19 ± 4,99	50,0	18,8		
Vía de abordaje					0,04
▪ Quirúrgica	31,63 ± 6,20	80,0	40,0		
▪ Percutánea	9,20 ± 4,38	28,6			
Morbilidad					0,08
▪ Sí	0 ± 0	0			
▪ No	19,84 ± 5,17	54,5	20,5		
Complicación quirúrgica					0,08
▪ Sí	0 ± 0	0			
▪ No	19,84 ± 5,17	54,5	20,5		
Estancia hospitalaria ≤ 2 días					0,23
▪ Sí	14,55 ± 5,36	44,4	0		
▪ No	29,42 ± 9,90	66,7	66,7		
Reingreso					0,08
▪ Sí	0 ± 0	0			
▪ No	19,84 ± 5,17	54,5	20,5		

*: valor medio ± desviación standard en meses p^z: test de log-rank (significación estadística < 0,05)
^o: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier

5.15.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad tras la ablación por radiofrecuencia

Hemos introducido todas las variables que tras el análisis univariante obtuvimos una $p \leq 0,05$ para realizar el análisis multivariante mediante una regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que influyen en la SLE son la existencia de otras enfermedades médicas (no cardiopatía ni broncopatía ni DM) con un HR 2,09 ($p = 0,032$, IC95% 1,066-4,118), la existencia de trombosis portal en el diagnóstico de CHC con un HR 10,63 ($p = 0,001$, IC95%: 2,733-41,390) y la realización de la segunda RF mediante una técnica percutánea con una HR 5,09 ($p = 0,050$, IC95%: 1,003-25,866).

6. DISCUSIÓN

6.1 CENTRALIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

El impulso para la centralización de los servicios oncológicos surge a partir de diversos estudios que demuestran que mediante su aplicación mejora la mortalidad perioperatoria. No todos los estudios presentan resultados significativos en cuanto a esta mejoría, pero en la actualidad parece existir un consenso acerca de la existencia de una asociación entre el volumen hospitalario y la mortalidad perioperatoria⁽⁴³⁰⁾. Es posible que los pacientes tengan que desplazarse a mayor distancia para recibir asistencia oncológica tras la centralización y, si bien la mayoría lo aceptará, es necesario que existan adecuados medios de transporte. Tampoco debe subestimarse la complejidad que supone coordinar la asistencia sanitaria de un paciente entre dos ubicaciones (hospital de procedencia y el centro de referencia) para evitar la pérdida de pacientes y/o el empeoramiento de los resultados. Así mismo, es importante que se celebren reuniones semanales, en las que la decisión final con respecto al tratamiento sea escrita inmediatamente y distribuida a todos los implicados. Igualmente es fundamental que exista un sistema de recolección de datos de alta calidad, capaz de registrar datos acerca de las decisiones clínicas y de los planes de gestión además de elaborar informes periódicos acerca de los resultados para los usuarios⁽⁴³⁰⁾.

6.2 PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIÓN HEPÁTICA

6.2.1 Comparación de los grupos ASB y RAS

La edad de presentación del CHC en pacientes sometidos a RH es similar entre ambos grupos, 66 años en el grupo ASB y 65 años en el grupo RAS, similar a otras series de nuestro entorno como la de Figueras et al⁽⁴³¹⁾ y Famularo et al⁽⁴³²⁾ y más elevada que en estudios asiáticos⁽⁴³³⁻⁴³⁵⁾. La relación hombre:mujer es pareja entre ambos grupos (ASB de 4,6:1 y RAS de 4,4:1), similar a otras series de nuestro entorno^(431,436,437). No hallamos diferencias entre los grupos en cuanto a comorbilidad.

El grupo ASB estaba formado por un mayor número de pacientes cirróticos (58,8% vs 34,2%), si bien, la etiología vírica por VHC fue la más frecuente en ambos grupos como ocurre en España y Europa occidental^(431,432,436,437). Hallamos un mayor número de pacientes diagnosticados de CHC en el grupo RAS a partir de los protocolos de screening

(47,4% vs 17,6%, $p = 0,02$), hecho relacionado con el hallazgo de un mayor número de pacientes con lesiones de menor tamaño en el grupo RAS. Este hecho es importante a tener en cuenta, ya que puede ser debido a que los pacientes diagnosticados fuera del screening, y que tendrían lesiones de mayor tamaño, en otras áreas sanitarias son sometidos a otros tratamientos en su centro de referencia, reforzando esta teoría la existencia de un mayor número de CHC que exceden los CM, así como un mayor tamaño medio de LOE de mayor diámetro en el grupo ASB.

Ambos grupos son comparables en cuanto a las herramientas utilizadas para el diagnóstico del CHC, así como lo son las características radiológicas del CHC.

Es muy importante el hecho de que en ambos grupos sea similar tanto el tiempo transcurrido hasta presentar el paciente en el comité multidisciplinar, como el tiempo medio hasta realizar la RH y el tiempo medio hasta llevar a cabo el 1º tratamiento sobre el CHC, por lo que podemos afirmar que cualquier paciente afecto de CHC en Extremadura es presentado en el comité multidisciplinar y tratado por el servicio de referencia con las mismas garantías y tiempo independientemente del área sanitaria.

El manejo de hemoderivados fue similar en ambos grupos. Sin alcanzar un nivel estadísticamente significativo, la resección mayor fue más frecuente en el grupo ASB (29,4% vs 15,8%), así como las lesiones > 5 cm (64,7% vs 34,2%), ambos hechos relacionados con una mayor utilización de la maniobra de Pringle en el grupo ASB (29,8% vs 5,3%, $p = 0,02$). De la misma manera, la morbilidad fue más frecuentes en el grupo del ASB (52,9% vs 31,6%, $p = 0,13$), así como la mortalidad postoperatoria (17,6% vs 0%, $p < 0,01$), se trata de los 3 éxitos de nuestra serie, en relación tanto al mayor tamaño de las lesiones en dicho grupo y al mayor porcentaje de resecciones mayores, como también al período inicial del servicio, donde la mayor parte de los pacientes provenían del ASB. No obstante, la mortalidad postoperatoria total de la muestra es del 5,4%, similar a lo publicado en la literatura entre un 2,0%-9,5%^(248,249,261,431,434,436,438).

El estudio patológico es muy similar entre ambos grupos. Aún sin llegar a la diferenciación estadísticamente significativa, objetivamos un tamaño medio de la lesión de mayor diámetro algo superior en el grupo ASB (6,94 cm vs 5,65 cm), con una mayor proporción de pacientes con lesiones > 5 cm en dicho grupo (64,7% vs 34,2%, $p = 0,30$). Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la focalidad tumoral, no obstante, vemos mayor frecuencia de CHC multifocal en el grupo ASB (23,5% vs 7,3%). Así mismo, también vemos en el grupo ASB un mayor número de pacientes que sobrepasan los CM (64,7% vs 34,2%, $p = 0,04$), hecho en probable relación

con un menor número de pacientes diagnosticados dentro del protocolo de screening en este grupo o bien porque los pacientes que no cumplen de manera estricta los criterios para ser sometidos a RH en el grupo RAS no sean comunicados al comité multidisciplinar y se le oferten otros tratamientos.

Hubo más pacientes en el RAS con una distancia al borde de resección $\leq 0,5$ cm (76,3% vs 41,2%, $p = 0,08$) en probable relación con un menor número de resecciones mayores en dicho grupo. No obstante, el borde afecto fue más frecuente en el grupo ASB (11,8% vs 5,3%), sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos fueron comparables en el estudio de la invasión vascular, en la existencia de trombosis portal, adenopatías y enfermedad extrahepática. También son grupos comparables en cuanto a la existencia de CHC encapsulado, grado de diferenciación celular y existencia de variante fibrolamelar. Todos estos factores serán comentados más detenidamente en los puntos siguientes.

El seguimiento en ambos grupos es similar (38 meses en el grupo ASB vs 37 meses en el grupo RAS), así como el éxito producido durante dicho seguimiento y las causas que lo produjeron. De la misma manera, son grupos comparables en cuanto al seguimiento libre de enfermedad (27 meses en el ASB vs 26 meses en el RAS), así como en la aparición de recidiva tumoral.

6.2.2 Mortalidad postoperatoria inmediata

El EPI de la serie de pacientes sometidos a RH es del 5,4%, más frecuente en el grupo ASB (17,6% vs 0%, $p = 0,02$) en relación al período inicial del servicio donde la derivación de pacientes de otras áreas era más escasa, así como a un mayor número de hepatectomías mayores en este grupo. Esta mortalidad postoperatoria es similar a otros estudios publicados, entre 2,0%-9,5%^(248,249,261,431,434,436,438). En nuestra serie, no influye la edad, el sexo ni la comorbilidad en la mortalidad inmediata.

La presencia o no de enfermedad hepática tampoco influye en el EPI, probablemente por la buena elección del grupo de pacientes cirróticos (grado A y ciertos grados B de la clasificación de Child-Pugh sin hipertensión portal significativa). Sin llegar a la significación estadística, hay un 7,7% de EPI en pacientes con hígado sano en probable relación con un mayor tamaño del CHC por lo que con más frecuencia son sometidos a hepatectomías mayores, de acuerdo con la serie publicada por Zhou et al⁽²⁷⁰⁾ donde se objetiva un mayor EPI en pacientes sometidos a RH con CHC > 5 cm.

La trombosis portal al diagnóstico del CHC parece predictor de EPI (100% vs 3,7%, $p = 0,05$), si bien en el estudio patológico no se constató la trombosis, en probable relación con el tratamiento anticoagulante previo.

El tiempo que transcurre hasta la presentación del paciente en el comité multidisciplinar, el que pasa hasta la RH y el que sucede hasta el 1º tratamiento sobre el CHC no influyen en el EPI, así como tampoco influye el someter al paciente a un tratamiento combinado.

De acuerdo con la serie publicada por Takenaka et al⁽²⁵¹⁾, nuestra serie presenta una mayor mortalidad postoperatoria en pacientes que han recibido transfusión de hematíes en el perioperatorio (20,0% vs 4,0%, $p = 0,25$). En el análisis univariante, hemos objetivado un mayor EPI al realizar la maniobra de Pringle (28,6% vs 2,1%, $p = 0,04$), al contrario de lo publicado en otros trabajos^(439,440), por lo que parece estar más en relación a la necesidad de realizar esta maniobra en tumores de mayor tamaño que precisan resecciones más amplias. A este respecto, la insuficiencia hepática está en el 12,7%, similar a otros estudios que la datan entre 5,0%-15,0%⁽²¹⁶⁾, con una mortalidad postoperatoria en estos enfermos del 28,6% ($p = 0,04$), algo inferior a la serie de Ramacciato et al⁽²⁴⁸⁾ que es del 30,0%. La morbilidad postoperatoria de nuestra serie es de un 31,8%, de acuerdo con lo publicado en diferentes trabajos que van desde un 17,1% a un 60,3%^(246,248,431,434,436,441). Esta morbilidad está muy relacionada con la mortalidad postoperatoria que es hasta de un 14,3% en estos pacientes ($p = 0,05$).

Tras el estudio patológico, objetivamos que los 3 éxitos que ocurren en la serie de pacientes resecados presentan un CHC > 5 cm (≤ 3 cm del 0%, 3-5% del 0%, > 5cm del 32,0%, $p = 0,32$) y sobrepasan los CM ($p = 0,07$).

6.2.3 Supervivencia a largo plazo

La SG de la serie al año, tres años y cinco años es de 89,6%, 66,5% y 44,8%, respectivamente, acorde a lo publicado en diferentes trabajos, con SG a los cinco años entre un 34,6% y un 53,0%^(261,434,436-438). No encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la SG entre el ASB y el RAS.

En nuestra serie, hallamos una mayor SG a los cinco años en pacientes cirróticos frente a no cirróticos (58,6% vs 34,0%, $p = 0,20$), hecho también objetivado en el estudio de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, en contraposición a lo publicado en otras series como la de Yamanaka et al⁽²⁶⁴⁾, Wang et al⁽²⁶⁵⁾ o Zhou et al⁽²⁷⁰⁾, donde la mayor SG se objetiva en pacientes no

cirróticos. Respecto al origen de la cirrosis, en los países occidentales donde el CHC se asocia con más frecuencia a la infección crónica por VHC, la SG a los cinco años es mayor (27,0%-49,0%) frente a lugares donde el VHB es endémico ($\leq 11,0\%$) y, por otra parte, la infección por el VHC puede ser un factor pronóstico negativo, con peores resultados tras la RH⁽²²⁸⁾. No obstante, a pesar de todo ello, en nuestra serie no hallamos diferencias estadísticamente significativas respecto al origen de la cirrosis y su implicación en la SG, aunque encontramos una tendencia a una mayor SG a los cinco años en pacientes donde el alcohol es el único causante de la cirrosis frente a cuando actúa asociado a algún virus hepatotrope (75,0% vs 50,0%, $p = 0,17$), datos similares al trabajo de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾.

En consonancia con lo publicado en otros trabajos, donde los pacientes con disfunción hepática preoperatoria presentan un peor pronóstico^(192,264), la SG a los tres años de los pacientes con descompensación hidrópica o síndrome constitucional es del 0% ($p = 0,06$). A este respecto, hallamos una tendencia a una mayor SG a los cinco años en pacientes con una clasificación de Child-Pugh A del 47,9% frente al 0% en pacientes Child-Pugh B ($p = 0,14$); no obstante, el número de pacientes con Child-Pugh B es pequeño lo que podría sesgar este resultado.

Los altos niveles de AFP (> 200 ng/ml) al diagnóstico también influyen en la supervivencia a largo plazo (0 % a los cinco años, $p < 0,01$) acorde a diferentes estudios publicados en relación a una mayor carga tumoral, mayor tamaño del CHC y mayor frecuencia de invasión vascular^(436,442,443).

Hallamos una mayor SG a los 3 años en pacientes donde no hay enfermedad a distancia (68,4% vs 0%, $p = 0,27$). A este respecto, solo se ha intervenido un paciente con CHC a distancia, un varón de 17 años con un CHC fibrolamelar y una metástasis pulmonar que posteriormente fue intervenida.

No influye en la SG el tiempo que transcurre desde el diagnóstico del CHC hasta su presentación en el comité multidisciplinar (\leq o $>$ a 20 días), el tiempo hasta que se interviene el paciente mediante RH (\leq o $>$ 70 días) ni el tiempo que transcurre hasta llevar a cabo el primer tratamiento sobre el CHC (\leq o $>$ 60 días). La mayoría de los estudios publicados hablan de si el CHC ha sido sometido a un tratamiento previo o no pero no se especifica el tiempo en LEQ ni el período transcurrido desde el primer tratamiento sobre el CHC hasta la RH.

La realización de un tratamiento combinado sobre un mismo CHC conlleva una menor SG a los tres años (33,3% vs al 69,3%, $p = 0,21$), similar a la serie de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾

donde los pacientes sometidos a QETA preoperatoria presentan, sin llegar a un nivel estadísticamente significativo, una peor SG a los tres años que aquellos no sometidos a dicho tratamiento previo (25,0% vs 50,8%). Esto puede estar en relación a que los CHC que son sometidos a esta modalidad terapéutica presentan mayor tamaño y, por consiguiente, son sometidos a resecciones mayores, o bien son pacientes con peor función hepática y para evitar una resección mayor (por tamaño tumoral o multinodularidad), se someten a tratamientos o bien previos (como la QETA) o bien durante el mismo acto quirúrgico (por ejemplo, ablación por RF o IE) para evitar resecciones amplias. Por su parte, Wu et al⁽²³²⁾ en su ensayo controlado aleatorizado con CHC de gran tamaño concluyen que los pacientes sometidos a QETA de manera preoperatoria, presentan una mayor tasa de resecciones extrahepáticas y una peor SG que los pacientes sometidos a RH directamente, pudiendo estar en relación con una demora en el tratamiento quirúrgico. Por otro lado, Shah et al⁽⁴³⁴⁾ concluyen que la combinación de RH y RF no afecta a la SG.

Al igual que en el trabajo de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, en nuestra serie no influye la transfusión de hematíes en la SG, al contrario que en estudios como el de Hanazaki et al⁽⁴⁴⁴⁾ que informan de una menor SG en pacientes con pérdida de 1,5 L de sangre durante la cirugía o el de Fan et al⁽⁴³⁸⁾ que demuestran que la transfusión de hematíes durante el perioperatorio está en relación con una menor SG.

Respecto al tipo de RH, objetivamos una tendencia a una mayor SG a los cinco años en pacientes sometidos a segmentectomía y resección atípica (48,1% y 51,1%, respectivamente) frente a resecciones mayores (17,8%, $p = 0,16$). Aún hoy día se debate en la literatura el beneficio de resecciones anatómicas frente a no anatómicas, como se puede objetivar en la revisión sistemática de Kang et al⁽²⁴³⁾, donde no hallan diferencia entre una resección y otra (8 artículos presentan una mayor SG tras RHA y en 8 artículos no hay diferencia entre una y otra), aunque dejan especificado que se tratan de series retrospectivas en su mayoría publicadas entre 1990 y 2005. No obstante, advierten que estudios más recientes de casos y controles no encuentran diferencias entre una y otra modalidad de resección.

Ha sido publicado en varios artículos que la realización de la maniobra de Pringle conlleva una peor SG^(444,445), resultados objetivados en nuestra serie, con una SG a los cinco años del 0% frente al 47,8% cuando no se realizó ($p = 0,02$); por el contrario, en la serie de Famularo et al⁽⁴⁴⁶⁾ donde analizan un total de 441 pacientes de los que 176 son sometidos a la maniobra de Pringle, no hallan diferencias en la SG, resultados en la misma

línea que Lee et al⁽⁴⁴⁷⁾, que incluso asegura en su ensayo clínico que esta maniobra conlleva una mayor SG a los cinco años (72,1% vs 58,1%).

Al contrario de lo publicado en algunos trabajos^(441,448), la morbilidad postoperatoria global no influye en la SG de nuestra serie. No parece que influya en la SG la existencia de complicaciones quirúrgicas, no obstante, parece que la aparición de complicaciones médicas puede empeorar la supervivencia a largo plazo (29,9% vs 50,3% a los cinco años, $p = 0,08$). Observamos una menor SG en aquellos pacientes que presentan una insuficiencia hepática en el postoperatorio (0% vs 48,4% a los cinco años, $p = 0,01$), en relación probablemente a resecciones mayores o pacientes cirróticos con peor función hepática, influyendo esta insuficiencia hepática de manera independiente sobre la SG.

Zhou et al⁽²⁷⁰⁾ compara 1000 pacientes sometidos a RH por $\text{CHC} \leq 5$ cm frente a 1366 pacientes sometidos RH con $\text{CHC} > 5$ cm y concluye que los $\text{CHC} \leq 5$ cm presentan una tasa de resección más alta, menos mortalidad postoperatoria, mejor grado de diferenciación celular, mayor incidencia de nódulos solitarios, mayor incidencia CHC encapsulados y mayor tasas de SG (62,7% vs 37,1% a los cinco años, $p < 0,01$). En la misma línea, Dhir et al⁽²¹⁶⁾, en su revisión sistemática, afirma que contribuye al mal pronóstico de los CHC de mayor tamaño la presencia de invasión vascular macroscópica, cirrosis, lesiones múltiples/satelitosis, peor grado histológico, peor función hepática y niveles más elevados de AFP. Nuestra serie muestra una mayor SG a los cinco años en pacientes con lesiones ≤ 5 cm (55,5% vs 32,9%, $p = 0,03$) o cuya suma de diámetros es ≤ 5 cm (55,5% vs 32,9%, $p = 0,03$), los CHC solitarios (47,5% vs 20,8%, $p = 0,06$) y los CHC sin satelitosis (SG a los tres años 69,7% vs 22,2%, $p = 0,06$), resultados constatados en otros estudios^(184,222).

En contra de la literatura, no se ha podido demostrar en nuestra serie la influencia en la SG de la invasión vascular ni la afectación ganglionar, en probable relación a una serie corta de pacientes^(216,217,269,431,436,444,449,450). De acuerdo con la literatura, en nuestra serie los CHC encapsulados presentan una mayor SG (79,8% vs 48,2% a los 3 años, $p = 0,06$)^(270,431,451).

Por todo lo comentado anteriormente, es obvio que en nuestra serie los pacientes que exceden los CM presentan una menor SG a los cinco años (32,9% vs 52,7%, $p = 0,04$).

Respecto al estudio del borde de resección, objetivamos una tendencia a una mayor supervivencia a largo plazo en aquellos pacientes con borde de resección no afecto (73,1% vs 33,3% a los tres años, $p = 0,26$). Cuando el borde no está afecto, no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas cuando la distancia al borde de

resección de $\leq 0,5$ cm (51,6% vs 52,4%, respectivamente, a los cinco años, $p = 0,67$). Si bien este tema es controvertido hoy día, en la mayoría de los artículos publicados se objetiva una tendencia a SG menores en pacientes con márgenes quirúrgicos libre más estrecho. Así Chang et al⁽²²¹⁾ en su trabajo informan de una menor SG cuando el margen de resección es $\leq 0,2$ cm, al igual que Shi et al⁽²⁵⁹⁾ aunque este grupo habla de una menor SG en márgenes < 1 cm. Ozawa et al⁽²⁷¹⁾ encuentran que la SG a los tres años es del 21,0% cuando el margen libre es < 1 cm y del 0% cuando el margen está afecto. Por su parte, Hanazaki et al⁽⁴⁴⁴⁾ hallan una SG a los cinco años del 34,8% en márgenes $\leq 0,5$ cm frente al 52,2% en márgenes mayores. Por último, Fan et al⁽⁴³⁸⁾ en su estudio demuestran que el margen de resección afecto disminuye la SG pero cuando éste está libre, la distancia de $\leq 0,5$ cm no influye en la SG.

Los grados de diferenciación I, II y III presentan una mayor SG a los cinco años (35,0%, 49,7% y 72,4%, respectivamente) que el grado IV (0%) ($p < 0,01$), datos objetivados igualmente en numerosos estudios^(216,221,270,436).

Si bien en la literatura parece que el CHC fibrolamelar presenta mejor pronóstico, esto es debido a que la mayoría de los pacientes que padecen esta variedad de CHC son pacientes más jóvenes y en ausencia de enfermedad hepática de base⁽⁴⁵²⁾. En nuestra serie, el CHC fibrolamelar tiene peor pronóstico (SG a los 3 años del 0%), aunque al tratarse de un único caso (varón de 17 años que debutó con una metástasis pulmonar) no podemos sacar conclusiones.

Dentro de las variables de seguimiento, la aparición de recidiva tumoral tiende, en nuestra serie, a disminuir la SG (33,5% vs 82,2% a los cinco años, $p = 0,11$), si bien, su aparición durante el primer año tras la cirugía es un factor de riesgo independiente en la SG, ensombreciendo el pronóstico (23,4% a los tres años vs 93,3%, $p < 0,01$), resultados comparables al trabajo de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ donde la SG está muy ligada al momento de aparición de la recidiva tumoral (12,4% a los tres años si la recidiva aparece durante el primer año tras la cirugía frente al 67,1% cuando se produce más tardíamente). La realización de un tratamiento (curativo/QETA vs sintomático) sobre la recidiva a nivel hepático mejora ostensiblemente el pronóstico a los 5 años (57,5% vs 10,5%, $p < 0,01$), con tasas parejas a las obtenidas con CHC resecados no recidivados, y sin diferencias en cuanto a realizar un tratamiento curativo vs QETA. A este respecto, Shah et al⁽⁴³⁴⁾ obtuvieron una SG significativamente mayor en aquellos pacientes con CHC recidivado a nivel hepático que recibieron alguna modalidad terapéutica (TH, RH, RF, IE o QETA) frente al tratamiento sintomático, no hallando, como nuestro grupo, diferencia

estadísticamente significativa en cuando a mayor SG dependiendo del tratamiento realizado.

6.2.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad

La recidiva de nuestra serie es del 57,7%, con una SLE al año, tres años y cinco años del 70,2%, 43,7% y 29,9%, respectivamente, datos comparables a otros trabajos que presentan recidivas entre 51,0%-65,4% con SLE a los cinco años entre 17,8%-39,0%^(261,434,436,438,444). No encontramos relación entre recidiva y SLE con el área sanitaria, el sexo, la edad ni comorbilidades^(433-436,444). En la línea de múltiples estudios, la recidiva tumoral es más frecuente a nivel hepático (76,6%)^(261,434,436,444).

No hay datos en nuestra serie que sugieran que la enfermedad de base hepática influya en la recidiva tumoral o en la SLE, ya que no hay diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con hígado sano/enfermo, cirrosis/no cirrosis, origen de la enfermedad hepática o el estado clínico del paciente al diagnóstico del CHC. Tampoco hallamos relación entre los niveles de AFP y la recurrencia, si bien, sí hallamos una tendencia a una mayor SLE en pacientes grado A vs B de la clasificación de Child-Pugh (46,5% vs 0% a los tres años, $p = 0,15$), conclusión a la que llegan Fan et al⁽⁴³⁸⁾ o Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ en sus respectivos estudios. En contraposición, se encuentran los trabajos de Shah et al⁽⁴³⁴⁾ donde hallan como factor de riesgo para la recurrencia y menor SLE la infección por VHB, la cirrosis y una AFP > 200 ng/ml, así como la existencia de síntomas en el diagnóstico del tumor. Por su parte, Xu et al⁽⁴³⁵⁾ objetivan mayor recurrencia tardía (> 2 años) en pacientes cirróticos, sin existir diferencias entre VHB vs no-VHB o entre Child-Pugh A vs B. Famularo et al⁽⁴³²⁾, en cambio, no hallan diferencias entre pacientes cirróticos vs no cirróticos ni entre VHB vs VHC, pero sí encuentran que dentro de los pacientes cirróticos, la recurrencia es mayor en pacientes Child-Pugh B vs A.

Hallamos mayor recidiva ($p = 0,02$) y menor SLE a los cinco años ($p = 0,08$) en aquellos pacientes cuyo tiempo desde el diagnóstico del CHC a su presentación en el comité multidisciplinar es ≤ 20 días (65,5%/18,6%) o no se conoce (100%/25,0%) frente a cuando este tiempo es > 20 días (36,8%/51,8%), en probable relación a tumores de peor pronóstico.

Al tener en cuenta el tiempo hasta la RH, encontramos una mayor recidiva (65,5%) cuando este tiempo es ≤ 70 días frente a > 70 días (40,0%) ($p = 0,05$), pudiendo estar en relación a un sesgo de selección, donde se priorizan en el manejo terapéutico a aquellos

CHC con peor pronóstico a priori; no obstante, no se ve reflejado en la SLE donde no obtenemos diferencia estadísticamente significativa. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la recidiva y SLE al tener en cuenta el tiempo hasta la realización del primer tratamiento (\leq o $>$ 60 días).

Si bien la realización de un tratamiento combinado presenta una recidiva similar a aquellos pacientes en los que no se realiza (60,0% vs 57,4%, $p = 1,00$), sí objetivamos una SLE menor cuando se lleva a cabo el tratamiento combinado (0% vs 46,1%, $p = 0,05$), que se explica por la aparición más temprana de recidiva en estos pacientes debido a que se trata de CHC de mayor tamaño o multinodulares, actuando en este caso, como un factor de riesgo independiente sobre la SLE. No obstante, en la serie de Shah et al⁽⁴³⁴⁾ la combinación de RH y RF no afecta a la SLE, al igual que en la de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ donde la realización de QETA preoperatoria tampoco influye en la SLE ni en la recidiva.

No hallamos relación entre el tipo de RH y la recidiva o la SLE, controversia aún en la actualidad, pudiéndose encontrar estudios que aseguran que la resección anatómica implica menor recurrencia^(268,435,453) frente a otros trabajos donde no se halla mejoría con una técnica u otra^(267,432,448). En 2017, Kang et al⁽²⁴³⁾ publican una revisión sistemática donde manifiestan en la conclusión que los pacientes intervenidos mediante RHA parecen que se benefician de una mayor SLE, no obstante, son estudios que muestran sesgos considerables, incluida la función hepática, las técnicas quirúrgicas, la variabilidad anatómica, el tamaño del tumor, la ubicación del tumor... Por otra parte, continúa Kang et al, hay varios estudios recientes bien diseñados que no mostraron dicho beneficio de la RHA frente a la RHNA, si bien, hasta la fecha, no hay estudios aleatorizados prospectivos por razones éticas, por lo que es difícil llegar a una conclusión sobre esto.

No encontramos relación entre recidiva y SLE en pacientes a los que se les aplica la maniobra de Pringle durante la RH, al igual que Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, Famularo et al⁽⁴⁴⁶⁾, Fan et al⁽⁴³⁸⁾ o Lee et al⁽⁴⁴⁷⁾, en contraposición a otros grupos asiáticos, como el de Hanazaki et al⁽⁴⁴⁴⁾ o el de Tsuruta et al⁽⁴⁴⁵⁾. Tampoco hallamos relación entre transfusión, complicaciones postoperatorias e insuficiencia hepática con la recurrencia tumoral y la SLE. Xu et al⁽⁴³⁵⁾ tampoco hallan relación entre transfusión perioperatoria y recidiva tumoral, no obstante, hay otros grupos donde tanto la transfusión perioperatoria como las complicaciones postoperatorias están relacionadas con la recurrencia y con una menor SLE del CHC^(438,441,448,454).

El tamaño tumoral influye sobre la SLE (19,1% en CHC $>$ 5 cm vs 37,3% en \leq 5 cm a los cinco años del, $p = 0,02$), con tendencia a aumentar la recidiva en CHC $>$ 5 cm

(71,4% vs 48,4%, $p = 0,15$). La multifocalidad se comporta como un factor de riesgo independiente sobre la SLE en nuestra serie, con un descenso de la misma a los cinco años frente al CHC unifocal (0% vs 35,0%, $p < 0,01$) y un aumento de la recidiva tumoral (100% vs 52,2%, $p = 0,03$), resultados superpuestos a los obtenidos ante la presencia de satelitosis. No hemos podido demostrar una relación entre invasión vascular con la recidiva y la SLE, en probable relación a la muestra corta que disponemos. Basándonos en los CM, objetivamos una menor SLE (19,1% vs 37,3% a los cinco años, $p = 0,02$) y una tendencia a una mayor recidiva (71,4% vs 48,4%, $p = 0,15$) en aquellos pacientes que no los cumplen. Si bien la afectación de adenopatías y la existencia de CHC extrahepático no influyen en la aparición de recidiva (en relación a un bajo número de pacientes), en nuestra serie conlleva a una menor SLE al año (0% en ambos casos con $p = 0,01$). Resultados similares hallamos en las series de Famularo et al⁽⁴³²⁾, Shah et al⁽⁴³⁴⁾, Xu et al⁽⁴³⁵⁾, Hanazaki et al⁽⁴⁴⁴⁾, Harimoto et al⁽⁴⁴¹⁾ e Imamura et al⁽⁴⁵³⁾ donde hallan mayor recurrencia y menor SLE en CHC > 5 cm, CHC multinodulares, existencia de satelitosis e invasión vascular.

La existencia de cápsula no influye en nuestra serie ni a la recidiva ni a la SLE al igual que en los trabajos de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ y de Fan et al⁽⁴³⁸⁾. Respecto al estudio de bordes, la afectación del mismo es un factor de riesgo independiente en la SLE, con un claro descenso de la misma a los cinco años (0% vs 31,9% a los cinco años, $p < 0,01$) y una mayor recidiva (100% vs 55,1%), aunque sin alcanzar nivel estadísticamente significativo. Dentro de los pacientes que no tienen afectado el borde de resección, vemos una mayor recidiva ($p < 0,01$) y menor SLE a los cinco años ($p = 0,10$) cuando este borde se encuentra a $\leq 0,5$ cm (64,7% y 25,2%) o se desconoce (100% y 0%) frente a $> 0,5$ cm (23,1% y 69,9%). Estos resultados son similares a los obtenidos en otras series y si bien no está estandarizado la distancia del margen de resección, parece que cuanto más cerca esté del tumor, mayor probabilidad de recidiva. Así, Shah et al⁽⁴³⁴⁾ advierte mayor recidiva y menor SLE cuando los márgenes están afectados, al igual que Poon et al⁽²⁷²⁾; Xu et al⁽⁴³⁵⁾ hablan de factor de riesgo para la recidiva un margen de resección ≤ 1 cm, al igual que Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ o Shi et al⁽²⁵⁹⁾ y Hanazaki et al⁽⁴⁴⁴⁾ fija ese límite en los 0,5 cm.

A la par que Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, no encontramos en nuestra serie una mayor recidiva en cuanto al grado de diferenciación celular en contraposición a trabajos como el de Shah et al⁽⁴³⁴⁾ donde una peor diferenciación celular es un factor de riesgo para la aparición de recurrencia, conclusión a la que llega igualmente Famularo et al⁽⁴³²⁾ y Xu et al⁽⁴³⁵⁾.

En nuestra serie, si bien no objetivamos una mayor recurrencia en pacientes con CHC fibrolamelar, sí vemos una tendencia a una menor SLE a los tres años (0% vs 40,6%, $p = 0,08$). En la revisión que hace Kassahun⁽⁴⁵²⁾, nos habla de una alta recurrencia del CHC fibrolamelar tras la RH (33,0%-100%), con un tiempo medio de entre 10 y 33 meses, aunque esta recidiva es rara tras los cinco años de la cirugía; así mismo, comenta una SLE entre 18,0%-50,0% a los cinco años, explicando que si bien, aparentemente, el CHC fibrolamelar parece tener un mejor pronóstico, al comparar estadios similares, el CHC fibrolamelar y el CHC convencional sobre hígado sano presentan el mismo pronóstico. Esto es difícil de corroborar en nuestra serie ya que sólo hay un CHC fibrolamelar resecado.

6.3 PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

6.3.1 Comparación de los grupos ASB y RAS

Ambos grupos presentan una edad media entorno a los 59 años y una mayor frecuencia de TH en el sexo masculino, si bien la relación hombre:mujer es mayor en el grupo RAS (20,2:1 vs 2,7:1, $p = 0,02$). Estos datos son similares a los publicados en la literatura^(436,455-457).

En cuanto a la etiología de la cirrosis, en ambos grupos la enólica es la más frecuente y la vírica es la segunda en frecuencia; no obstante, vemos que el VHC es más frecuente en el ASB y el VHB en el RAS. En la mayoría de los trabajos del mundo occidental, la etiología por VHC es la causa más frecuente de cirrosis en pacientes trasplantados por CHC^(436,455-457).

Hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en el motivo del diagnóstico del CHC, si bien la proporción de pacientes diagnosticados en el seguimiento protocolizado de la hepatopatía crónica es similar, los pacientes diagnosticados a raíz de una descompensación de la cirrosis son más numerosos en el grupo RAS (25,6% vs 11,5%, $p = 0,02$).

Las pruebas diagnósticas utilizadas en el diagnóstico del CHC son similares en ambos grupos, salvo en la utilización del TC abdomen, que es más usado en el grupo RAS (90,7% vs 65,4%, $p = 0,01$), en probable relación con un mayor adiestramiento para el diagnóstico del CHC de la RM en el grupo ASB, así como a la disponibilidad de la misma en el ASB desde hace más tiempo, ahora disponible en todas las áreas.

Es de vital importancia puntualizar que ambos grupos son iguales en cuanto al momento de presentación en el comité multidisciplinar, tiempo medio en LEQ, así como tiempo medio hasta la realización del primer tratamiento sobre el CHC. Por lo que podemos afirmar que cualquier paciente afecto de CHC en nuestra comunidad tiene las mismas oportunidades con independencia del área sanitaria a la que pertenezca.

Así mismo, tampoco hubo diferencias en cuanto al tratamiento combinado efectuado sobre los CHC de los pacientes de ambos grupos ni en cuanto a la efectividad del mismo cuando fue realizado con intención de downstaging. El número de pacientes que excedían los CM, desde el punto de vista radiológico, también fue similar.

Ambos grupos son similares en cuanto a la transfusión de hemoderivados, aparición de morbilidad, tanto quirúrgica como médica, estancia hospitalaria y tasa de reingreso. La mortalidad postoperatoria total es del 7,2%, algo mayor en el grupo ASB (11,5% vs 4,8%, $p = 0,35$), en probable relación con los primeros TH realizados por nuestro servicio que, si bien el programa siempre ha sido a nivel regional, la derivación para el TH fue creciendo paulatinamente en áreas más distantes; no obstante, mortalidad de la serie es equivalente a la de otros trabajos, entre 0% y 13,1%^(216,436,458–460).

Ambos grupos son similares en cuanto al tamaño de la LOE de mayor diámetro, suma de diámetros de todas las lesiones objetivadas en la pieza de explante, existencia de CHC incidental, así como en el número de LOEs y satelitosis.

La invasión vascular es más frecuente en el grupo RAS (14,0% vs 0%, $p = 0,07$), así como también lo es la trombosis portal (7,0% vs 0%, $p = 0,28$). La existencia de cápsula en el CHC no es muy valorable en nuestra serie debido al alto porcentaje de pacientes en donde no se describe con claridad su existencia en el informe patológico.

Son grupos comparables en cuanto al grado de diferenciación celular, efectividad del tratamiento downstaging, así como en la proporción de pacientes que exceden los CM.

El seguimiento entre ambos grupos es muy parecido, de casi 33 meses en el grupo ASB y de 34 meses en el RAS, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito durante dicho seguimiento y las causas que provocan el mismo. De la misma manera, son grupos comparables en cuanto a la aparición de recidiva y el seguimiento libre de enfermedad (de casi 31 meses en el ASB y de 33 meses en el RAS).

6.3.2 Mortalidad postoperatoria inmediata

La mortalidad postoperatoria total es del 7,2%, dentro de las cifras publicadas en la literatura que van desde el 0% al 13,1%^(216,436,458-460), algo mayor en el ASB (11,5% vs 4,8%) aunque sin alcanzar nivel estadísticamente significativo y no afectada la edad, el sexo o la comorbilidad.

En el análisis univariante, objetivamos una menor mortalidad postoperatoria en pacientes con cirrosis de origen enólico (0%) frente a aquellos con origen vírico (19,0%) y enólico-vírico (6,7%) ($p = 0,01$), sin influir el tipo de virus hepatotropo.

La AFP no parece estar relacionada con la mortalidad postoperatoria, al igual que en el trabajo de She et al⁽⁴⁶¹⁾. Por el contrario, el estado clínico del paciente en el momento del diagnóstico parece influir en el EPI, de manera que, en nuestra serie, si bien no se llega hasta un nivel estadísticamente significativo ($p = 0,16$), objetivamos un mayor EPI (14,3%) cuando el diagnóstico de CHC se produce ante una descompensación hidrópica frente a un 4,1% cuando el CHC es diagnosticado en el marco de los programas de screening de los diferentes hospitales. También sin llegar a un nivel estadísticamente significativo ($p = 0,19$), obtenemos hasta un 11,8% de EPI en pacientes con bilirrubina total $> 1,2$ mg/dl frente a un 2,9% cuando los niveles son inferiores. No parece influir la clasificación Child-Pugh, aunque sí parece estar relacionado con la mortalidad postoperatoria el MELD, elevándose la misma al 25,0% en pacientes con MELD > 15 frente al 3,5% cuando es de 6-14 ($p = 0,03$). Pozo et al⁽⁴⁶²⁾ concluyen que el MELD-Na es un predictor independiente de mortalidad precoz tras el TH (90 días postrasplante), aunque asumen que su capacidad predictiva es pobre.

En el caso del TH, no podemos analizar con claridad si el tiempo hasta la presentación en el comité multidisciplinar influye en la mortalidad postoperatoria debido a que existe hasta un 40,0% de los pacientes cuyo período no es conocido. Por la misma razón, tampoco podemos analizar si el tiempo hasta la realización del primer tratamiento influye en el EPI. No obstante, podemos afirmar que un tiempo en LEQ \leq o > 90 días no influye en la mortalidad postoperatoria (7,9% vs 6,5%, $p = 1,00$).

En nuestra serie, hay tendencia a una mayor mortalidad postoperatoria en aquellos pacientes a los que se le realiza un tratamiento combinado (11,4% vs 0%, $p = 0,15$), aunque no influye cuando éste se realiza con intención de downstaging. En el trabajo de Radunz et al⁽⁴⁶³⁾, la realización de radioembolización como tratamiento puente no incrementa el riesgo de complicaciones arteriales, existiendo menos complicaciones

biliares en estos enfermos. Tampoco aumenta el EPI la realización de QETA previa al TH en el estudio de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, al igual que en el estudio de Boteon et al⁽⁴⁶⁴⁾.

El EPI es más frecuente en pacientes que reciben transfusión de hematíes ($p < 0,01$) y dentro de éstos, aquéllos que reciben ≥ 4 concentrados ($p < 0,01$). De la misma manera, la mortalidad postoperatoria es más frecuente en los pacientes que reciben transfusión de plasma ($p = 0,04$) y plaquetas ($p < 0,01$). Sin embargo, en el trabajo de Dai et al⁽⁴⁶⁵⁾ los pacientes que reciben trasfusión de hematíes no presenta mayor mortalidad postoperatoria (3,2% vs 2,7%, $p = 1,00$).

La aparición de una complicación quirúrgica está directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria (17,2% vs 0%, $p = 0,01$) y, dentro de éstas, el hemoperitoneo (40,0%) y la complicación vascular (66,7%) son las que más influencia tienen sobre esta mortalidad ($p = 0,01$).

El estudio patológico arroja el resultado de que ni el tamaño ni la focalidad ni la invasión vascular ni la existencia de trombosis portal, entre otros parámetros estudiados, influyen en la mortalidad postoperatoria inmediata. Tampoco se ve influenciado la existencia de CHC que excedan los CM.

6.3.3 Supervivencia a largo plazo

La SG de nuestra serie de pacientes trasplantados al año, tres años y cinco años es del 88,5%, 70,7% y 65,2%, respectivamente, similar a otras series publicadas con supervivencias a los cinco años entre 67,0%-46,8%^(436,457,458,466,467). No influye el área de procedencia, ni la edad del paciente, el sexo ni las comorbilidades^(436,457,467).

El origen de la cirrosis no modifica la SG en nuestra serie al igual que se objetiva en el trabajo de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ y al contrario que Hemming et al⁽⁴⁵⁷⁾ donde hallan peor supervivencia en pacientes con VHB frente a los no-VHB o Roayaie et al⁽³³⁶⁾ y Bozorgzadeh et al⁽³³⁷⁾ donde son los pacientes con cirrosis por VHC los que presentan peor SG.

El motivo diagnóstico no interviene en los resultados a largo plazo. Tampoco interviene en la SG los niveles de AFP, conclusión a la que llegan autores como Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, Hemming et al⁽⁴⁵⁷⁾ o Li et al⁽⁴⁶⁷⁾, en cuyo trabajo analizan los factores pronósticos que afectan a la SG a los 10 del TH; no obstante, en el estudio de She et al⁽⁴⁶¹⁾ concluyen que una AFP > 105 ng/ml da lugar a una peor SG por estar relacionada con tumores de mayor tamaño, peor diferenciación celular y ser más frecuente la invasión

vascular o Hu et al⁽⁴⁵⁹⁾ donde nos hablan de una peor SG con AFP ≥ 500 ng/ml. Tampoco se relacionó en nuestra serie la puntuación MELD con la SG, al igual que Piros et al⁽⁴⁶⁸⁾, si bien Hu et al⁽⁴⁵⁹⁾ nos muestran una peor SG con MELD entre 31-40.

No influye en los resultados a largo plazo el momento de presentación del CHC en el comité multidisciplinar (\leq o $>$ 20 días). Tampoco influye el tiempo transcurrido hasta el TH (\leq o $>$ 90 días), al igual que se objetiva en el estudio de Fisher et al⁽⁴⁶⁹⁾ donde refieren que el tiempo en LEQ entre pacientes que reciben el hígado de donante vivo (95 días de media) frente a donante cadáver (373 días de media) no influye en la SG. Tampoco influye en la SG el tiempo transcurrido hasta la realización del primer tratamiento sobre el CHC (\leq o $>$ 60 días).

Al igual que en nuestra serie, está ampliamente descrito en la literatura que la realización de un tratamiento puente en LEQ o downstaging (RH, RF, QETA...) no empeora la SG^(330,331,436,464,470,471), con la posibilidad de captar a pacientes que exceden los CM estando en LEQ. Este hecho se constata igualmente en los resultados patológicos, donde no objetivamos diferencias entre los pacientes cuyo downstaging fue efectivo frente a aquéllos que no precisaron dicho tratamiento puente.

La transfusión perioperatoria de hematíes no influye en la SG en nuestra serie de pacientes trasplantados, de hecho, se objetiva una tendencia a una mayor SG a los cinco años en estos pacientes (80,6% vs 53,8%, $p = 0,09$). Tampoco afecta a la SG la aparición de complicaciones durante el postoperatorio inmediato, ya sean quirúrgicas o médicas o el rechazo al injerto, debido a que la mayoría de las complicaciones quirúrgicas que no han provocado mortalidad postoperatoria están en relación con la pared abdominal. Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ tampoco encuentra relación entre transfusión de hematíes perioperatoria o la morbilidad postoperatoria con la SG, mientras que Dai et al⁽⁴⁶⁵⁾ hallan que la transfusión de hematíes intraoperatoria no influye en la SG a los cinco años, siendo los pacientes que no se transfunden los más jóvenes (54 años vs 56 años), con MELD más bajo (11 vs 14), con mayor proporción de CHC estadio I (64,9% vs 37,1%) y con menores complicaciones postoperatorias grado IIIA de la clasificación de Clavien-Dindo⁽⁴⁷²⁾, concluyendo que éstas últimas sí afectan a la SG como un factor independiente en su análisis multivariante.

No parece influir la existencia de CHC incidental en nuestra serie (100% vs 69,5% de SG a los tres años, $p = 0,37$), aunque son pocos los pacientes con este hallazgo en el estudio de la pieza de explante (2 pacientes de 69 pacientes trasplantados, 2,8%). Aktas et al⁽⁴⁷³⁾ presentan una serie de 296 TH por CHC con un 2,0% de CHC incidentales, con una SG de estos últimos a los cinco años del 100%. Por su parte Castillo et al⁽⁴⁷⁴⁾

comparan 51 pacientes con CHC incidental frente a 143 pacientes con CHC conocido sometidos a TH, sin diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a largo plazo (58,0% CHC incidental vs 70,0% CHC conocido a los cinco años).

En nuestra serie de pacientes trasplantados, el tamaño de la LOE de mayor tamaño y la suma de diámetros de todas las LOEs no parece influir en la supervivencia a largo plazo, aunque sí se ve afectada esta supervivencia con el número de LOEs (≤ 3 vs > 3 , 69,6% vs 35,7% a los cinco años, $p = 0,03$) y con la existencia de satelitosis (33,3% vs 68,0%, $p = 0,08$). No influye la existencia de invasión vascular y parece existir tendencia a una menor SG a los tres años en pacientes con trombosis portal (33,3% vs 67,5%, $p = 0,17$). Hemming et al⁽⁴⁵⁷⁾ no hallan influencia del número de nódulos ni el tamaño en la SG, aunque sí objetiva menor SG cuando existe invasión vascular. Por su parte, Hu et al⁽⁴⁵⁹⁾ encuentran una menor SG en CHC > 5 cm, con > 4 nódulos y con invasión vascular. Li et al⁽⁴⁶⁷⁾ hallan como variables independientes que disminuyen la SG a los 10 años la existencia de trombosis vascular, un CHC > 5 cm y la existencia de ≥ 3 nódulos tumorales.

Objetivamos una tendencia a menor SG en los CHC que exceden los CM (50,8% vs 74,7% a los cinco años, $p = 0,08$), si bien, la SG a los cinco años en estos pacientes sigue siendo superior a la de los pacientes sometidos a RH en nuestra serie (44,8%). Bonadio et al⁽⁴⁵⁸⁾ comparan los pacientes que cumplen los CM con aquellos que no los cumplen pero que cumplen los criterios de Asan, no objetivando diferencias en la SG entre ambos. Piros et al⁽⁴⁶⁸⁾ si ve una mayor SG en los pacientes que cumplen los CM respecto a aquellos que están dentro de los CESF o los que los exceden.

En nuestra serie, al igual que en la literatura^(436,455,467), hay una mayor SG a los cinco años en los pacientes cuyo grado de diferenciación celular es I y II frente a III y IV (78,6% vs 40,4%, $p = 0,02$).

Como en el trabajo de Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ o el de Oligane et al⁽⁴⁷⁵⁾, la supervivencia actuarial se ve fuertemente influenciada por la existencia de recidiva tumoral (0% vs 73,7% a los cinco años, $p < 0,01$), así como si se produce durante el primer año tras el TH (0% vs 40,0% a los tres años, $p < 0,01$). El lugar de la recidiva también altera la SG, ya sea hepática, extrahepática o mixta (0% vs 33,3% vs 100% a los tres años, $p = 0,02$), no existiendo en nuestra serie pacientes tratados mediante métodos curativos tras la recidiva. No hemos observado diferencias entre tratar la recidiva con sorafenib o con un tratamiento de soporte (0% vs 37,5% a los tres años, $p = 0,45$). En su trabajo, Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ obtiene resultados similares en cuanto a la influencia de la recidiva tumoral en el éxito a largo plazo, así como el momento en que se produce ésta y el lugar de la

misma. No obstante, obtiene una SG del 100% a los cinco años en los pacientes tratados con métodos curativos tras la recidiva frente al 10,0% que no reciben tales tratamientos.

La causa que lleva al éxitus también influye en la SG ($p = 0,04$), de manera que las SG a los tres años más cortas se producen en pacientes que fallecen por recidiva de la hepatopatía de base (0%) y por otras causas médicas (0%) frente a recidiva del CHC (28,6%) o desarrollo de nuevos tumores (33,3%). En cambio, Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ halla una SG a los tres años mayor en pacientes que presentan recidiva de la enfermedad de base hepática (50,0%) y recidiva tumoral (27,2%) frente a cuando es por otra causa médica (0%) o aparición de tumores de novo (0%).

6.3.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad

La recidiva de nuestra serie de pacientes trasplantados es del 12,5%, con una SLE al año, tres años y cinco años del 96,6%, 85,6% y 85,6%, respectivamente, resultados comprables a otras series publicadas, con recidivas entre 19,0%-25,2% y SLE a los cinco años entre 40,6%-80,0%^(216,436,458,459). En nuestro trabajo, como en la mayoría de los estudios, tanto la recidiva como la SLE no se relacionan con la edad ni el sexo^(436,458,476).

El patrón de recurrencia de la serie que presentamos es del 37,5% a nivel tanto hepático como extrahepático y del 25,0% a nivel mixto. La serie de Bonadio et al⁽⁴⁵⁸⁾ presenta un patrón de recurrencia mayor a nivel extrahepático (53,0%), siendo a nivel hepático y mixto del 23,5%.

La presencia de cirrosis presenta mayor SLE a los cinco años (87,1% vs 0%, $p < 0,01$). El origen vírico de la cirrosis aumenta la recidiva (21,9% vs 3,1%, $p = 0,05$), sin diferencias entre VHB y VHC, y empeora la SLE (77,7% vs 95,0% a los cinco años, $p = 0,04$; 21,9% vs 3,1%, $p = 0,05$). Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ no haya diferencias en cuanto al origen de la cirrosis, al igual que Feng et al⁽⁴⁷⁷⁾ que no encuentran en su análisis multivariante que la etiología de la hepatopatía y la presencia de cirrosis influyan en la SLE; por su parte, Hu et al⁽⁴⁵⁹⁾ objetivan unos peores resultados en recurrencia y en SLE en pacientes con VHB frente al VHC (26,3% vs 9,0% y 40,9% vs 35,6% a los cinco años, respectivamente), al contrario que Zeair et al⁽⁴⁷⁶⁾, que encontraron más recurrencia en pacientes con VHC.

Una bilirrubina $\leq 1,2$ mg/dl parece que está relacionada con una mayor recidiva y una menor SLE, si bien, en nuestra serie, no parece que la función hepática según la clasificación de Child-Pugh ni el MELD estén relacionados con la recurrencia. Tampoco

está relacionada con la recidiva el nivel de AFP al diagnóstico del CHC. Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ no haya tampoco relación con la clasificación Child-Pugh, aunque sí ve más recidiva en pacientes con AFP > 200 ng/dl, en la misma línea que She et al⁽⁴⁶¹⁾, donde ven peor SLE en pacientes con AFP > 105 ng/dl o Feng et al⁽⁴⁷⁷⁾ con una AFP > 261 ng/dl; Hayley et al también hayan mayor recidiva con AFP \geq 400 ng/dl, aunque no ven relación en cuanto al origen de la cirrosis y el valor MELD.

El tiempo hasta la presentación en comité (\leq o $>$ 20 días) tiende a influir en la recidiva (3,2% vs 23,3%, $p = 0,07$) aunque no en la SLE (96,3% vs 78,7%, a los cinco años, $p = 0,17$). Al igual que múltiples estudios, no parece influir el tiempo hasta el TH (tiempo en LEQ \leq o $>$ 90 días) en la recurrencia ni SLE^(469,475,476,478); no obstante, Mehta et al⁽⁴⁷⁹⁾, nos hablan en su trabajo de un período dulce o “sweet spot” durante la lista de espera (6-18 meses), ya que objetivan una mayor recurrencia (incremento hasta del 60,0% de riesgo de recurrencia) en aquellos pacientes que tienen un período de espera muy corto ($<$ 6 meses, en relación a tumores con una peor biología tumoral y a una menor tasa de dropout en lista de espera) o muy largo ($>$ 18 meses). En nuestra serie, no influye el tiempo hasta la realización del primer tratamiento (\leq o $>$ 60 días) en la recurrencia y SLE.

Al igual que Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾, Affonso et al⁽⁴⁷¹⁾ o Chao et al⁽⁴⁷⁸⁾, objetivamos que no influye la realización de un tratamiento combinado ni si éste es llevado a cabo con intención de downstaging en la recurrencia y la SLE, postulándose como una buena estrategia para recuperar aquellos pacientes que exceden los CM. Hayley et al⁽⁴⁷⁵⁾ incluso hallan menor recidiva en pacientes que se someten a un tratamiento puente previo al TH.

No parece que influya en la recidiva y SLE la transfusión de hematíes, morbilidad quirúrgica ni médica^(436,465).

La existencia de CHC incidental no modifica la recurrencia ni la SLE, al igual que en los trabajo de Pérez Luque et al⁽⁴⁵⁶⁾ y Castillo et al⁽⁴⁷⁴⁾, y al contrario que Pérez Saborido⁽⁴³⁶⁾ que haya una mayor recidiva en estos pacientes (4,3% vs 27,5%, $p = 0,02$) aunque no una peor SLE.

Al igual que en otros trabajos en la literatura^(436,456,459,477), el tamaño del CHC en nuestra serie está relacionado con la recurrencia tumoral y la SLE, de forma que la recurrencia es mayor a mayor tamaño del CHC (LOE $>$ 5 cm 66,7% vs \leq 5 cm 9,8%, $p < 0,01$; suma de LOEs $>$ 5 cm 44,4% vs \leq 5 cm 7,3%, $p = 0,01$), con una caída de la SLE a los tres años (LOE $>$ 5 cm 33,3% vs \leq 5 cm 88,9%, $p < 0,01$; suma de LOEs $>$ 5 cm 48,6% vs \leq 5 cm 92,7%, $p = 0,01$). De la misma forma, la multinodularidad y la satelitosis también influyen sobre la recidiva tumoral y la SLE^(436,458,459), con una recurrencia del

57,1% y una SLE a los cinco años del 40,0% en CHC con > 3 nódulos frente a recidiva del 7,0% y SLE a los cinco años del 90,8% en CHC con ≤ 3 nódulos.

En muchas series se objetiva una mayor recidiva y menor SLE en CHC con invasión vascular^(436,456,458,459,466,477), si bien nuestra serie no llega a un nivel estadísticamente significativo, sí que obtenemos una tendencia a mayor recidiva en CHC con invasión vascular (33,3% vs 10,3%, $p = 0,15$), con una SLE a los tres años del 60,0% frente al 88,9% cuando no hay invasión vascular ($p = 0,08$).

El no cumplimiento de los CM es un factor de riesgo independiente para la aparición de recidiva en nuestra serie, con recurrencias del 55,6% frente al 5,5% ($p < 0,01$) y SLE a los tres años del 38,1% frente a 95,3% ($p < 0,01$), en la línea de otras series publicadas^(436,475,478), aunque el número de pacientes que exceden los CM es muy escaso. En el trabajo de Bonadio et al⁽⁴⁵⁸⁾, encuentran una recurrencia similar entre los pacientes que cumplen los CM, CESF y criterios de Asan, hallando una mayor recidiva entre los pacientes que exceden los criterios de Asan.

No hemos encontrado que la existencia de cápsula del CHC influya en la recurrencia o SLE de nuestra serie, al contrario que en otros trabajos donde su no existencia o su invasión aumenta la recidiva^(436,458). La recurrencia tumoral es mayor en pacientes con un mayor grado de diferenciación celular (III-IV del 29,4% vs I-II 3,2%, $p = 0,01$), reflejándose también en una menor SLE a los cinco años (60,6% vs 95,5%, $p < 0,01$), en la misma línea que otros autores^(436,456,476).

6.4 PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

6.4.1 Comparación de los grupos ASB y RAS

Ambos grupos presentan una edad media similar (69 años en el ASB vs 71 años en el RAS), algo superior a otros trabajos publicados (entre 53y 68 años) y al igual que en la literatura, una mayor proporción de varones tratados mediante RF^(357–359,480). Respecto a la comorbilidad, se objetiva una mayor proporción de cardiópatas en el ASB (37,9% vs 17,9%, $p = 0,06$), mientras que hay mayor proporción en el RAS de broncópatas (30,8% vs 6,9%, $p = 0,01$) y diabéticos (33,3% vs 13,8%, $p = 0,06$).

Ambos grupos son comparables en el estudio de la hepatopatía de base, cuyo origen más frecuente de la cirrosis es el alcohol y la infección por VHC, similares a otros estudios^(349,357,374). Así mismo, son grupos equiparables en cuanto a los niveles de bilirrubina, AFP y clasificación Child-Pugh.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las pruebas diagnósticas empleadas entre ambos grupos para el diagnóstico del CHC ni respecto a las características radiológicas del CHC, al ser parejos en cuanto al tamaño de la LOE de mayor tamaño, suma de diámetros de todas las lesiones, número de LOEs tratadas y la existencia de trombosis portal.

Muy importante comentar que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo hasta la presentación en el comité multidisciplinar. Si bien objetivamos un mayor tiempo hasta la realización RF en el grupo ASB (125,13 días vs 97,87 días, $p = 0,49$), esta diferencia se explica por la mayor proporción de pacientes sometidos a un tratamiento combinado en el grupo ASB (que en muchas ocasiones es previo a la RF) (31,0% vs 12,8%, $p = 0,07$). No hallamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo hasta la realización del primer tratamiento. Por todo ello, podemos afirmar que también en los pacientes sometidos a ablación por RF no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tiempos y oportunidades terapéuticas en función del área sanitaria.

Son grupos superponibles respecto a la técnica de RF realizada (percutánea, abierta o laparoscópica). La morbilidad postoperatoria de la serie es del 25,9%, con una tendencia a una mayor morbilidad en el grupo RAS (33,3% vs 16,7%, $p = 0,12$) debido a un mayor número de complicaciones quirúrgicas en relación con la pared abdominal (15,6% vs 0%, $p = 0,01$), morbilidad acorde a lo publicado por otros autores (del 0% al 38,0%)⁽³⁶⁹⁻³⁷⁴⁾. Fonseca et al⁽³⁷¹⁾ presentan en su trabajo un total de 233 tumores hepáticos sometidos a RF en 151 pacientes de los que 58 pacientes presentan CHC con una morbilidad postoperatoria total del 24,5%, concluyendo que los pacientes con CHC son los que presentan más complicaciones (hasta el 38,0%).

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad postoperatoria, siendo la global de la serie del 4,9%, algo mayor a lo publicado en la literatura que está en torno 0%-3,3%⁽³⁶⁹⁻³⁷⁴⁾, en relación con los primeros casos llevados a cabo por el Servicio.

La efectividad de la primera RF es similar entre ambos grupos (65,5% en el ASB vs 64,1% en el RAS), no obstante, observamos que la segunda RF es más efectiva en el grupo ASB (85,7% vs 16,7%, $p = 0,04$).

El seguimiento es algo mayor en el grupo ASB (37 meses vs 29 meses, $p = 0,26$), así como el éxito durante el mismo (60,7% vs 47,2%, $p = 0,37$) aunque las causas que provocan dicho éxito son similares. De la misma manera, el seguimiento libre de enfermedad también es mayor en el ASB (20 meses vs 17 meses, $p = 0,58$), con una aparición de recidiva similar.

6.4.2 Mortalidad postoperatoria inmediata

No influye en la mortalidad postoperatoria el área sanitaria (ASB vs RAS), edad, sexo y comorbilidad, ni tampoco el origen de la cirrosis ni la función hepática de la muestra. Tampoco el EPI está relacionado con el tamaño ni número de nódulos tratados.

El tiempo transcurrido hasta la presentación en el comité multidisciplinar, el transcurrido hasta la realización de la RF y el transcurrido hasta la realización del primer tratamiento no influyen en la mortalidad postoperatoria.

No objetivamos que la mortalidad postoperatoria dependa de la técnica de RF empleada, como también objetiva en su estudio de RF percutánea vs quirúrgica Huang et al⁽⁴⁸¹⁾.

El EPI está íntimamente relacionado con la aparición de algún tipo de complicación durante el postoperatorio (19,0% vs 0%, $p < 0,01$), ya sea por insuficiencia hepática (25,0% vs 2,7%, $p = 0,04$), complicación quirúrgica (16,7% vs 2,9%, $p = 0,10$) o complicación médica (33,3% vs 2,7%, $p = 0,02$). De los 4 pacientes que fallecen en el postoperatorio inmediato, 1 paciente es por perforación de colon, 1 paciente por otra causa quirúrgica y 2 pacientes por complicación respiratoria. De las 5 muertes producidas en el estudio de Baère et al⁽³⁶⁹⁾ (1,4% de la muestra), 1 es por insuficiencia hepática, 1 por perforación de colon y 3 por trombosis portal.

6.4.3 Supervivencia a largo plazo

La SG de la serie al año, tres años y cinco años es del 83,4%, 54,0% y 33,2%, respectivamente, parecida a otras series publicadas con SG a los cinco años del 27,0% al 60,2%^(357,359,373,374). No influye el área de procedencia, sexo ni edad⁽³⁴⁹⁾, si bien Choi et

al⁽⁴⁸³⁾ hayan una menor SG en pacientes con más de 58 años. Hemos observado una menor SG en pacientes cardiopatas a los cinco años (0% vs al 43,6%, $p = 0,07$).

Hallamos en el análisis univariante una mayor SG a los cinco años en pacientes con cirrosis etílica más vírica (55,6%) y cirrosis etílica (40,6%) frente a aquéllos con cirrosis vírica (23,5%) o hemocromatosis (14,3%) ($p < 0,01$), y dentro de los pacientes con cirrosis vírica, la supervivencia es mayor a los cinco años cuando el agente viral es único (VHB 40,0% y VHC 33,3%) a cuando la infección es simultánea (0%) ($p < 0,01$). No vemos relación entre AFP y SG, aunque objetivamos una mayor SG a los tres años en pacientes Child-Pugh A frente a B (58,2% vs 0%, $p = 0,06$). Tateishi et al⁽³⁴⁹⁾, en su estudio no objetiva relación entre la etiología de la cirrosis y la SG, aunque sí ve que hay una menor SG en pacientes con AFP > 400 ng/ml, así como en pacientes Child-Pugh B y C respecto al A. En el trabajo de Lee et al⁽⁴⁸²⁾, donde nos muestran sus resultados con un seguimiento de 10 años en CHC únicos < 3 cm sometidos a RF, hallan una menor SG en pacientes con VHC y Child-Pugh B, idénticos resultados a Shiina et al⁽³⁵⁹⁾ que también presentan un seguimiento de 10 años.

No hemos objetivado relación entre el tamaño tumoral y la SG, presentando una SG a los cinco años similar en pacientes con CHC ≤ 3 cm frente a > 3 cm (31,2% vs 44,6 cm, $p = 0,90$), tampoco hemos hallado relación entre el número de LOES y SG, de forma que la SG a los cinco años en CHC solitarios y multinodulares es de 35,4 % y 30,3%, respectivamente. Sí hallamos una menor SG a los tres años en pacientes con trombosis portal al diagnóstico del CHC (0% vs 57,1%, $p < 0,01$), en relación a una peor función hepática. Choi et al⁽⁴⁸³⁾, en su estudio de 570 pacientes y 674 nódulos < 5 cm, no encuentran relación, al igual que nuestra serie, entre tamaño tumoral y números de LOES con la SG. Takahashi et al⁽³⁸¹⁾, concluyen que, si el CHC cumple los CM, la SG es menor en pacientes albúmina baja, un alto nivel de DCP, la existencia de un CHC multinodular (< 3 nódulos) y la recurrencia tumoral. Tateishi et al⁽³⁴⁹⁾ en su trabajo con 664 pacientes y 2140 nódulos tratados con RF hallan una mayor SG en pacientes con LOES ≤ 5 cm, aunque no encuentran relación con el número de nódulos tratados.

Hemos objetivado una mayor SG en aquellos pacientes cuyo período de tiempo hasta la presentación en el comité multidisciplinar es > 25 días (53,6% vs 22,1%, $p < 0,01$), comportándose esta variable como un factor de protección independiente de la SG; no obstante, esto puede estar en relación a un sesgo de selección, donde se priorizan en el diagnóstico y manejo terapéutico a aquellos CHC con peor pronóstico a priori. No

encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo hasta la realización de la RF ni al tiempo hasta el primer tratamiento.

La realización de un tratamiento combinado es un factor de riesgo independiente sobre la SG, con una SG a los cinco años de 7,7% vs 44,2% ($p = 0,03$), en relación a CHC de mayor tamaño y peor pronóstico.

Respecto a la primera RF, hallamos una tendencia a una mayor SG a los cinco años en pacientes sometidos a una técnica quirúrgica frente a la percutánea (40,0% vs 20,0%, $p = 0,15$). Las complicaciones quirúrgicas o la insuficiencia hepática no empeoran la supervivencia a largo plazo, si bien hemos visto que la SG es más corta en pacientes que presentan algún tipo de complicación médica (SG a los tres años del 0% vs 56,6%, $p = 0,02$). Khan et al⁽³⁵³⁾ concluyen que para $\text{CHC} \leq 3$ cm la vía de abordaje indicada sería la percutánea porque presenta menos complicaciones postoperatorias y similar SG, sin embargo, para $\text{CHC} > 3$ cm, la SG a los tres años era superior en los pacientes sometidos a RF quirúrgica (68,0% vs 42,0%, $p = 0,03$) con tasas de complicaciones postoperatorias similares.

Dentro de las variables de seguimiento, la respuesta completa a la primera RF conlleva una mayor SG, cerca de alcanzar un nivel estadísticamente significativo ($p = 0,07$), con SG a los cinco años del 73,9% frente al 0% cuando esta respuesta no es completa. A la misma conclusión llegan Sala et al⁽³⁵⁷⁾, donde nos dicen que una respuesta completa inicial es un factor independiente en la SG. No hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a SG entre los pacientes que son sometidos a una segunda RF frente a aquellos que no precisan de una segunda RF.

La aparición de recidiva no influye en la SG de nuestra serie, aunque sí influye el lugar de la misma (a nivel hepático al año y tres años es del 89,5% y 53,4%, respectivamente, frente al 0% al año en la recidiva mixta, $p < 0,01$), así como el momento en que se produce, comportándose esto último como un factor de riesgo independiente en la supervivencia a largo plazo, con SG a los cinco años del 0% cuando la recidiva aparece durante el primer año tras la RF frente al 76,2% cuando lo hace después, en relación al uso de tratamiento curativos en estos enfermos.

El realizar un tratamiento sobre la recidiva hepática (ya sea curativo o QETA) es un factor de protección independiente sobre la SG frente a sorafenib o tratamiento sintomático, con SG a los cinco años del 63,6% vs 0% ($p < 0,01$). De la misma forma, obtenemos una mayor SG a los cinco tras someter la recidiva a tratamientos curativos

(TH, la RH, o nueva RF) frente a QETA o sorafenib/tratamiento de soporte (76,2% vs 33,3% vs 0%, $p < 0,01$).

La causa principal que provoca el éxitus también influye en la supervivencia a largo plazo ($p = 0,02$), con supervivencias mayores cuando la causa es por recidiva de CHC (33,3% a los tres años) o por la enfermedad hepática de base (15,4%) frente al 0% cuando la causa es por un tratamiento no efectivo, el desarrollo de tumores de novo u otras causas médicas.

6.4.4 Recidiva tumoral y Supervivencia libre de enfermedad

En nuestro trabajo, la RF es la técnica que presenta mayor tasa de recidiva (64,1%) si bien es similar a lo publicado en la literatura, con tasas entre el 35,0% hasta el 83,0%^(373,374). De la misma manera, es la modalidad terapéutica del estudio con menor tasa de SLE al año, tres años y cinco años (58,5%, 28,5% y 14,7%, respectivamente), similares a otros trabajos (SLE a los cinco años entre 14,6%-28,0%^(373,374,483)). No influye ni el área de procedencia, la edad, el sexo ni la patología concomitante, al igual que otros estudios^(480,482), salvo la existencia de otras enfermedades médicas que es un factor de riesgo independiente en la SLE (6,7% vs 26,7%, $p = 0,05$). No obstante, Choi et al⁽⁴⁸³⁾ encuentra una mayor SLE en pacientes con ≤ 58 años.

En nuestra serie, el 95,1% de las recidivas se producen a nivel hepático y el 4,9% a nivel mixto (hepático y extrahepático), similares resultados a Choi et al⁽⁴⁸³⁾ con un 92,0% de recidiva a nivel hepático y 8,0% extrahepático.

Del estudio de la enfermedad hepática de base se desprende que la existencia o no de cirrosis y el origen de la misma no influyen en la aparición de recidiva tumoral. Tampoco influyen la sintomatología al diagnóstico del CHC ni la causa que propició el diagnóstico del mismo ni los niveles de bilirrubina ni AFP ni la función hepática según la clasificación de Child-Pugh. Similares resultados obtienen Lee et al⁽⁴⁸²⁾, donde no hallan relación entre la progresión tumoral y la etiología de la hepatopatía de base, la clasificación Child-Pugh o los niveles de AFP o Choi et al⁽⁴⁸³⁾ donde no encuentran correlación entre la SLE con la clasificación Child-Pugh ni con los niveles de AFP. Sin embargo, Liao et al⁽⁴⁸⁰⁾ hallan en su análisis multivariante mayor recurrencia en pacientes con VHB así como en aquellos con una AFP > 400 ng/dl y si bien no hallan una diferencia estadísticamente significativa según la clasificación Child-Pugh, ésta está cerca de alcanzarse ($p = 0,06$).

Aunque no encontramos una relación entre SLE y recidiva con el tamaño tumoral, podemos objetivar una SLE a los cinco años del 16,5%, 0% y 0% en lesiones ≤ 3 cm, 3-5 cm y > 5 cm, respectivamente ($p = 0,70$). La focalidad tumoral no conlleva una mayor recidiva (62,3% CHC solitario vs 72,7% CHC multifocal, $p = 0,73$) ni una menor SLE (16,2% a los cinco años en CHC solitario vs 13,5% en CHC multifocal). Choi et al⁽⁴⁸³⁾ tampoco encuentran relación con el tamaño tumoral en su estudio, si bien comparan pacientes con CHC ≤ 2 cm vs 2-5 cm, ni con la multinodularidad. Para Shiina et al⁽³⁵⁹⁾, la progresión local tumoral no está relacionada ni con el tamaño tumoral ni la multinodularidad, no obstante, estas variables sí que influyen de manera decisiva en la aparición de recurrencia a distancia. La existencia de trombosis portal al diagnóstico del CHC es un factor de riesgo independiente en la SLE que es del 0% al año en estos pacientes frente al 63,5% cuando no está presente ($p < 0,01$).

El tiempo hasta la presentación en comité multidisciplinar no influye en la recidiva ni en la SLE, al igual que tampoco influye el tiempo hasta la realización de la RF. Hemos objetivado que cuando el primer tratamiento sobre el CHC es llevado a cabo en ≤ 60 días se comporta como un factor de riesgo independiente en la aparición de recidiva, con recurrencia del 78,6% vs 52,8% ($p = 0,03$), si bien no se ve reflejado en la SLE. Esto se explica por un sesgo de selección, donde los pacientes con CHC de peor pronóstico y peor biología tumoral son intervenidos con mayor celeridad que aquellos pacientes que, a priori, presentan un CHC de mejor pronóstico.

Respecto a la primera RF, no hallamos una diferencia estadísticamente significativa entre una técnica percutánea vs una quirúrgica en cuanto a la recidiva ni la SLE. Una estancia hospitalaria > 2 días es un factor de riesgo independiente para la aparición de recidiva en nuestra serie (83,3% vs 46,4%, $p < 0,01$) con una SLE en estos pacientes a los cinco años del 0% vs 36,4% cuando la estancia es ≤ 2 días. Estos resultados están más en relación con la aparición de la insuficiencia hepática en el postoperatorio (recidiva del 80,0% cuando aparece esta complicación y SLE a los cinco años del 0% en estos enfermos) que con la aparición de una complicación quirúrgica (recidiva del 28,6% y SLE a los cinco años del 68,6%).

Respecto a la segunda RF, objetivamos que la realización de una técnica percutánea es un factor de riesgo independiente en la SLE (al año del 28,6% vs 80,0%, $p = 0,04$) con una tendencia a mayor recidiva frente a una quirúrgica (85,7% vs 40,0%, $p = 0,22$), no influyendo las complicaciones postoperatorias. En la revisión de Mulier et al⁽³⁵²⁾, encuentra que una técnica quirúrgica (laparotomía o laparoscopia) presenta una menor

recurrencia independientemente del tamaño tumoral frente a la vía percutánea, aunque en este estudio no sólo se tienen en cuenta el CHC, sino también metástasis de diferentes tumores. Khan et al⁽³⁵³⁾ no hallan diferencias entre una técnica quirúrgica frente a la percutánea en cuanto a respuesta completa, recurrencia local y a distancia, independientemente del tamaño tumoral, si bien incluyen tumores menores de 5 cm.

7. CONCLUSIONES

- 1) El manejo del CHC potencialmente curable de un paciente de Extremadura es similar con independencia del Área Sanitaria de origen.
- 2) No hay diferencias entre el ASB y el RAS en cuanto al período hasta la presentación del CHC en el comité de tumores ni hasta la realización del tratamiento principal o un tratamiento previo.
- 3) Los resultados en cuanto al EPI, SG, recidiva y SLE son similares tanto en el ASB como en el RAS en los pacientes sometidos a resección hepática, trasplante hepático y ablación por radiofrecuencia.
- 4) No hemos encontrado factores de riesgo independiente en el EPI para ninguno de los tres tratamientos curativos.
- 5) En pacientes sometidos a RH:
 - a) Son factores de riesgo independientes de la SG: la insuficiencia hepática postoperatoria y la aparición de recidiva.
 - b) Son factores de riesgo independientes de la SLE: la existencia de metástasis pulmonar en el diagnóstico del CHC (aunque ésta sea extirpable), la necesidad de realizar un tratamiento combinado sobre el mismo CHC, la existencia CHC multinodular, de satelitosis y de afectación del margen de resección.
- 6) En pacientes sometidos a TH:
 - a) La aparición de recidiva es un factor de riesgo independiente en la SG.
 - b) El no cumplimiento de los CM es un factor de riesgo independiente en la aparición de recidiva.
- 7) En los pacientes sometidos a RF:
 - a) La necesidad de realizar un tratamiento combinado sobre el mismo CHC y la aparición de recidiva durante el primer año tras la RF son factores de riesgo independiente de SG.
 - b) Son factores de protección de la SG: un período de tiempo > 25 días desde el diagnóstico del CHC hasta su presentación en el comité multidisciplinar y el tratamiento sobre la recidiva tumoral.

- c) Como factores de riesgo independientes que afectan a la aparición de recidiva, hallamos una estancia hospitalaria > 2 días tras la RF y un período de tiempo ≤ 60 días hasta el primer tratamiento sobre el mismo.
- d) Así mismo, encontramos que la existencia de enfermedades médicas, la existencia de trombosis portal al diagnóstico del CHC y una técnica percutánea en la segunda RF con factores que van a comprometer de manera independiente la SLE.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
2. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589–604.
3. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Shah S, Thompson D. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):89–99.
4. Shebl FM, Capo-Ramos DE, Graubard BI, McGlynn KA, Altekruse SF. Socioeconomic status and hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Aug;21(8):1330–5.
5. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.e1-511.e22.
6. Jemal A, Bray F, Ferlay J, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. Global Cancer Statistics, 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
7. Varela M, Reig M, Mata M de la, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(13):569–76.
8. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary Liver Cancer in Japan*, Tobe T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 1992. p.3.
9. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317:121–4.
10. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep;325(10):675–80.
11. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1797–801.
12. Prates MD, Torres FO. A cancer survey in Lourenco Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst*. 1965 Nov;35(5):729–57.
13. Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma

- incidence within the United States. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):525–31.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 May;59(17):517–20.
 15. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1787–94.
 16. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 21;365(12):1118–27.
 17. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul;9(7):617–23.e1.
 18. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):200–4.
 19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1264–1273.e1.
 20. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J cancer*. 2006 Jun;118(12):3030–44.
 21. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):97–107.
 22. Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lee MH, Su J, Lu SN, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol*. 2011 Sep;29(27):3643–50.
 23. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5–16.
 24. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1747–54.
 25. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012 May;142(5):1140–4.
 26. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Additive effect

- modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 1996 Jun;73(12):1498–502.
27. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002 Jul;347(3):168–74.
 28. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1531–7.
 29. Yuen MF, Wong DKH, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Sero-clearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1192–9.
 30. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology*. 2012;82(5):275–89.
 31. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul;38(2):98–106.
 32. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005 Jul;54(7):1009–13.
 33. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Cakaloglu Y, Simon K, Heathcote EJ, Tabak F, et al. Durable hepatitis B surface antigen decline in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-alpha2b: relation to response and HBV genotype. *Antivir Ther*. 2012;17(1):9–17.
 34. Chan HLY, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VWS, Wong GLH, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype *ce* are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan;26(2):177–82.
 35. Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug;101(15):1066–82.
 36. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1240–8, 1248.e1-2.

37. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1633–6.
38. Li Q, Yu CH, Yu JH, Liu L, Xie SS, Li WW, et al. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7(1):e29928.
39. Yan H, Peng B, He W, Zhong G, Qi Y, Ren B, et al. Molecular determinants of hepatitis B and D virus entry restriction in mouse sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *J Virol*. 2013 Jul;87(14):7977–91.
40. Imai M, Hoshi Y, Okamoto H, Matsui T, Tsurimoto T, Matsubara K, et al. Free and integrated forms of hepatitis B virus DNA in human hepatocellular carcinoma cells (PLC/342) propagated in nude mice. *J Virol*. 1987 Nov;61(11):3555–60.
41. Wang B, Majumder S, Nuovo G, Kutay H, Volinia S, Patel T, et al. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1152–61.
42. Toh ST, Jin Y, Liu L, Wang J, Babrzadeh F, Gharizadeh B, et al. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis*. 2013 Apr;34(4):787–98.
43. Lin CM, Wang GM, Jow GM, Chen BF. Functional analysis of hepatitis B virus pre-s deletion variants associated with hepatocellular carcinoma. *J Biomed Sci*. 2012 Feb;19:17.
44. Su IJ, Wang LHC, Hsieh WC, Wu HC, Teng CF, Tsai HW, et al. The emerging role of hepatitis B virus pre-S2 deletion mutant proteins in HBV tumorigenesis. *J Biomed Sci*. 2014 Oct;21:98.
45. Wang WH, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein via the p38MAPK pathway induces E2F1 release and ATR kinase activation mediating p53 apoptosis. *J Biol Chem*. 2008 Sep;283(37):25455–67.
46. Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: involvement of invasive potential. *FASEB J*. 2004 Jul;18(10):1123–5.
47. Terradillos O, Billet O, Renard CA, Levy R, Molina T, Briand P, et al. The

- hepatitis B virus X gene potentiates c-myc-induced liver oncogenesis in transgenic mice. *Oncogene*. 1997 Jan;14(4):395–404.
48. Benhenda S, Cougot D, Buendia M-A, Neuveut C. Hepatitis B virus X protein molecular functions and its role in virus life cycle and pathogenesis. *Adv Cancer Res*. 2009;103:75–109.
 49. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*. 2005 Aug;436(7053):946–52.
 50. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):138–48.
 51. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, Shyknevsky I, Jibara G, Taouli B. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jun;200(6):W610–6.
 52. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001 Oct;28(5):441–9.
 53. Schwartz JM, Carithers, Jr RL. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. [Monográfica en Internet]. In: Tanabe KK, Di Bisceglie AM, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
 54. Tsai SL, Liaw YF. Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Surg*. 1995;12(1):7–15.
 55. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017;16:1.
 56. Hino O, Kajino K, Umeda T, Arakawa Y. Understanding the hypercarcinogenic state in chronic hepatitis: a clue to the prevention of human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2002;37(11):883–7.
 57. Majumder M, Ghosh AK, Steele R, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. *J Virol*. 2001 Feb;75(3):1401–7.
 58. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol*. 2006 Dec;80(6):1197–213.
 59. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, et al. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1182–90.

60. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000 Mar;46(3):420–6.
61. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994 Nov;74(9):2442–8.
62. Dutta U, Byth K, Kench J, Khan MH, Coverdale SA, Weltman M, et al. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma among Australians with hepatitis C: a case-control study. *Aust N Z J Med*. 1999 Jun;29(3):300–7.
63. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*. 2010 Jan;85(1):303–15.
64. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271–85.
65. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb;155(4):323–31.
66. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599–612.
67. Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, et al. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*. 2012 May;44(7):760–4.
68. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):124–31.e1.
69. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1208–16.
70. Unsal H, Yakicier C, Marcais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jan;91(2):822–6.
71. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Watanabe MF, Park HD, et al.

- Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*. 1996 Jun;17(6):1317–21.
72. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, Ho MS, Ko YC, Lin ZY, et al. Habitual betel quid chewing and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):176–87.
73. Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2011;6(12):e27326.
74. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):46–52.
75. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–8.
76. Elmhjelm M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1733–41.
77. Fargion S, Mandelli C, Piperno A, Cesana B, Fracanzani AL, Fraquelli M, et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1992 Apr;15(4):655–9.
78. Zhou H, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y, Fischer HP. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma? *Cancer*. 2000 Jun;88(12):2668–76.
79. Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, Therneau TM, Batts KP, Porayko MK. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):1058–63.
80. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*. 2012 Nov;65(11):976–80.
81. Liu Y, He Y, Li T, Xie L, Wang J, Qin X, et al. Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109733.

82. Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, Karl DL, Yamada S, Sninsky JJ, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):141–9.
83. Jhunjhunwala S, Jiang Z, Stawiski EW, Gnäd F, Liu J, Mayba O, et al. Diverse modes of genomic alteration in hepatocellular carcinoma. *Genome Biol*. 2014 Aug;15(8):436.
84. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1972–8.
85. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1160–3.
86. Roncalli M, Borzio M, Di Tommaso L. Hepatocellular dysplastic nodules. *Hepatol Res*. 2007 Sep;37 Suppl 2:S125-34.
87. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):589–93.
88. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol*. 1977 Apr;87(1):228–64.
89. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol*. 1994 Feb;89(2):184–8.
90. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):330–5.
91. Choi BG, Park SH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Han JY. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol*. 2001 Feb;74(878):142–6.
92. Yoon KT, Kim JK, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Yun M, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:104–10.
93. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes.

- Hepatogastroenterology. 2002;49(47):1315–9.
94. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–2.
 95. Llovet JM, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Gaile PR, Dufour JF, Greten TF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;56(4):908–43.
 96. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma : An Update. 2010;(July):1–35.
 97. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):791–8.
 98. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol*. 2010 Sep;102(3):249–55.
 99. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;31(4):302–8.
 100. Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(9):1169–79.
 101. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, Bloom S, Blumgart L. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature. *Am J Surg*. 1986 Apr;151(4):518–23.
 102. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci*. 1990;20(2):98–105.
 103. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):273–8.
 104. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Jul;139(1):46–50.
 105. Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011

Dec;29(36):4781–8.

106. Lin XJ, Chong Y, Guo ZW, Xie C, Yang XJ, Zhang Q, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):804–15.
107. Lou J, Zhang L, Lv S, Zhang C, Jiang S. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Biomark Cancer.* 2017;1:1–9.
108. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL. *Cancer Sci.* 2011 May;102(5):1025–31.
109. Naraki T, Kohno N, Saito H, Fujimoto Y, Ohhira M, Morita T, et al. gamma-Carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Apr;1586(3):287–98.
110. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1984 May;310(22):1427–31.
111. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology.* 1993 Oct;18(4):990–7.
112. Volk ML, Hernandez JC, Su GL, Lok AS, Marrero JA. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomark.* 2007;3(2):79–87.
113. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2014 Mar;49(3):555–63.
114. Sung YK, Hwang SY, Park MK, Farooq M, Han IS, Bae HI, et al. Glypican-3 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2003 Mar;94(3):259–62.
115. Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, et al. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2004 Apr;64(7):2418–23.
116. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular

- nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):725–34.
117. Feng J, Zhu R, Chang C, Yu L, Cao F, Zhu G, et al. CK19 and Glypican 3 Expression Profiling in the Prognostic Indication for Patients with HCC after Surgical Resection. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151501.
 118. Kowalik MA, Sulas P, Ledda-Columbano GM, Giordano S, Columbano A, Perra A. Cytokeratin-19 positivity is acquired along cancer progression and does not predict cell origin in rat hepatocarcinogenesis. *Oncotarget*. 2015 Nov;6(36):38749–63.
 119. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
 120. Ayuso C, Rimola J, Forner A. Técnicas de imagen en el carcinoma hepatocelular: diagnóstico, extensión y evaluación de la respuesta terapéutica. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(10):721–6.
 121. Nowicki TK, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma - A pictorial essay. *Curr Med Imaging Rev*. 2017;13(2):140–53.
 122. American College of Radiology (ACR). Available online: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS> (accessed on 29 August 2017).
 123. Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, Yamakawa K, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1996;12(3):164–9.
 124. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697–711.
 125. Whittingham TA. New and future developments in ultrasonic imaging. *Br J Radiol*. 1997 Nov;70 Spec No:S119-32.
 126. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver m. *Health Technol Assess*. 2013 Apr;17(16):1–243.
 127. Takahashi S, Murakami T, Takamura M, Kim T, Hori M, Narumi Y, et al. Multi-detector row helical CT angiography of hepatic vessels: depiction with dual-

- arterial phase acquisition during single breath hold. *Radiology*. 2002 Jan;222(1):81–8.
128. Schraml C, Kaufmann S, Rempp H, Syha R, Ketelsen D, Notohamiprodjo M, et al. Imaging of HCC—Current State of the Art. *Diagnostics*. 2015;5(4):513–45.
 129. Chen X, Qin L, Pan D, Huang Y, Yan L, Wang G, et al. Liver diffusion-weighted MR imaging: reproducibility comparison of ADC measurements obtained with multiple breath-hold, free-breathing, respiratory-triggered, and navigator-triggered techniques. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):113–25.
 130. Dai X, Schlemmer H-P, Schmidt B, Hoh K, Xu K, Ganten TM, et al. Quantitative therapy response assessment by volumetric iodine-uptake measurement: initial experience in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Radiol*. 2013 Feb;82(2):327–34.
 131. Murakami T, Oi H, Hori M, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, et al. Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jul;169(1):131–5.
 132. Kim YK, Kwak HS, Han YM, Kim CS. Usefulness of combining sequentially acquired gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging and resovist-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: comparison with computed tomography hepatic arteriogra. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(5):702–11.
 133. Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, Shouval D, Canelo R, Ringe B, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1998 Oct;85(10):1319–31.
 134. Kim HC, Kim TK, Sung KB, Yoon HK, Kim PN, Ha HK, et al. Preoperative evaluation of hepatocellular carcinoma: combined use of CT with arterial portography and hepatic arteriography. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun;180(6):1593–9.
 135. Cuenod C, Leconte I, Siauve N, Resten A, Dromain C, Poulet B, et al. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):556–61.
 136. Fischer MA, Kartalis N, Grigoriadis A, Loizou L, Stal P, Leidner B, et al. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol*. 2015 Nov;25(11):3123–32.
 137. Ippolito D, Bonaffini P-A, Ratti L, Antolini L, Corso R, Fazio F, et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: dynamic

- perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec;16(47):5993–6000.
138. Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, Zhu AX, Sahani D V. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST). *Invest Radiol*. 2012 Jan;47(1):11–7.
 139. Ferrucci JT, Stark DD. Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Nov;155(5):943–50.
 140. Kato H, Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, Matsuo M, Hoshi H, et al. Ferumoxide-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histologic tumor grade and tumor vascularity. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Jan;19(1):76–81.
 141. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med*. 1991 Dec;22(2):233–7; discussion 242.
 142. Okada M, Imai Y, Kim T, Kogita S, Takamura M, Kumano S, et al. Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Oct;32(4):903–13.
 143. Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):806–16.
 144. Hwang J, Kim YK, Jeong WK, Choi D, Rhim H, Lee WJ. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):137–46.
 145. Chen L, Zhang L, Bao J, Zhang J, Li C, Xia Y, et al. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multidetector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 15 direct comparative studies. Vol. 62, *Gut*. England; 2013. p. 1520–1.
 146. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1622–35.
 147. Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm

- or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):W758-65.
148. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):812–22.
 149. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Matsuda M, Kitamura T, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Nov;30(5):1005–11.
 150. Lim KS. Diffusion-weighted MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Clin Radiol*. 2014 Jan;69(1):1–10.
 151. Imbriaco M, De Luca S, Coppola M, Fusari M, Klain M, Puglia M, et al. Diagnostic Accuracy of Gd-EOB-DTPA for Detection Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Comparative Study with Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Dynamic Contrast Enhanced Computed Tomography (CT). *Polish J Radiol*. 2017;82:50–7.
 152. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):792–7.
 153. Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. ¹⁸F-FDG-Uptake of Hepatocellular Carcinoma on PET Predicts Microvascular Tumor Invasion in Liver Transplant Patients. *Am J Transplant*. 2009 Mar;9(3):592–600.
 154. Bailly M, Venel Y, Orain I, Salamé E, Ribeiro M-J. 18F-FDG PET in Liver Transplantation Setting of Hepatocellular Carcinoma: Predicting Histology? *Clin Nucl Med*. 2016 Mar;41(3):e126-9.
 155. Lin CY, Liao CW, Chu LY, Yen KY, Jeng L Bin, Hsu CN, et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT for vascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Clin Nucl Med*. 2017 Apr;42(4):e183–7.
 156. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, et al. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular

- carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Jan;24(1):49–57.
157. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, Kornberg J, Ceyhan GO, Mueller K, et al. Combining 18F-FDG positron emission tomography with Up-to-seven criteria for selecting suitable liver transplant patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Dec 26;7(1):14176.
 158. Ho C, Chen S, Yeung DWC, Cheng TKC. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):902–9.
 159. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):658–64.
 160. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97–104.
 161. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):17–25.
 162. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592–6.
 163. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong S-C, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan;13(3):414–20.
 164. Jin YJ, Lee HC, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1324–9.
 165. Kim YK, Lee KW, Cho SY, Han SS, Kim SH, Kim SK, et al. Usefulness 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients. *Liver Transpl*. 2010 Jun;16(6):767–72.
 166. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417–22.
 167. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update.

- Hepatology. 2005 Nov;53:1020–2.
168. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
 169. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun;156(12):841–7, W295.
 170. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):836–53.
 171. Hung YC, Lin CL, Liu CJ, Hung H, Lin SM, Lee SD, et al. Development of risk scoring system for stratifying population for hepatocellular carcinoma screening. *Hepatology*. 2015;61(6):1934–44.
 172. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):291–7.
 173. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987–97.
 174. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 May;21(5):793–9.
 175. Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, et al. Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2012 Apr;47(4):477–85.
 176. IJzermans JN, Bac DJ. Recent developments in screening, diagnosis and surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;223:50–4.
 177. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):570–5.

178. Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al. Alpha-Fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):836–44; quiz 845.
179. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol*. 2017 Apr;3(4):456–63.
180. El-Serag HB, Kanwal F, Davila JA, Kramer J, Richardson P. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1249–55.e1.
181. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.
182. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918–28.
183. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun 24;17(6):1471–4.
184. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1527–36.
185. Zhang G, Li R, Zhao X, Meng S, Ye J, Zhao L. Validation of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a US population-based study. *J Surg Res*. 2018 Feb;222:55–68.
186. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):1016–27; discussion 1027–8.
187. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IOL, Wong J. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B–related cirrhosis. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(5):1094–1094.
188. Kamath P, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.

- Hepatology. 2001 Feb;33(2):464–70.
189. Wiesner R, McDiarmid S V, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. Liver Transplant. 2001 Jul;7(7):567–80.
 190. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Hepatology. 2000 Apr;31(4):840–5.
 191. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. Cancer. 2000 Dec 1;89(11):2266–73.
 192. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC Staging Classification. Semin Liver Dis. 1999 Mar 17;19(03):329–38.
 193. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. Clin Mol Hepatol. 2016;22(1):7–17.
 194. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology. 2005 Apr;41(4):707–15.
 195. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol. 2006 Apr;44(4):723–31.
 196. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol. 2003 Mar 1;38(3):207–15.
 197. Vitale A, Ramirez Morales R, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):654–62.
 198. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach - The albi grade. J Clin Oncol. 2015;33(6):550–8.
 199. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT)

- score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493.
200. Lee JH, Cho Y, Kim HY, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, et al. Serum tumor markers provide refined prognostication in selecting liver transplantation candidate for hepatocellular carcinoma patients beyond the Milan Criteria. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):842–50.
 201. Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):352–61.
 202. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB.* 2010 Jun;12(5):289–99.
 203. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000 Jul;191(1):38–46.
 204. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg.* 2003 Apr;237(4):536–43.
 205. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):909–22.
 206. Fan ST, Tsui S. Peri-operative care of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Dig Surg.* 1995 Nov 5;12(1):53–60.
 207. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996 Oct;111(4):1018–22.
 208. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008 Jun;134(7):1908–16.
 209. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2015 Aug;62(2):440–51.

210. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):103–8.
211. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. Vol. 25, *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers; 2008. p. 104–9.
212. Van Lienden KP, Van Den Esschert JW, De Graaf W, Bipat S, Lameris JS, Van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: A systematic review. Vol. 36, *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2013. p. 25–34.
213. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):49–57.
214. Shindoh J, D Tzeng CW, Vauthey JN. Portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2012;1(3–4):159–67.
215. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2004 Jul 1;139(7):766–74.
216. Dhir M, Melin AA, Douaiher J, Lin C, Zhen WK, Hussain SM, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2016;263(6):1112–25.
217. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Zorzi D, Ikai I, Curley SA, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2005 May 1;140(5):450.
218. Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, Katagiri S, Yamamoto M. Impact of hepatectomy for huge solitary hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013 Mar 15;107(4):408–13.
219. Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):796–802.
220. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012 Jan 1;55(1):132–40.
221. Chang YJ, Chung KP, Chang YJ, Chen LJ. Long-term survival of patients

- undergoing liver resection for very large hepatocellular carcinomas. *Br J Surg*. 2016 Oct;103(11):1513–20.
222. Poon RTP, Fan ST. Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jan;12(1):35–50, viii.
 223. Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK. Surgical management of potentially resectable hepatocellular carcinoma. [Monografía en Internet]. In: Ashley SW, Tanabe KK, editors. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
 224. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, et al. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):202–9.
 225. Recordare A, Bonariol L, Caratozzolo E, Callegari F, Bruno G, Di Paola F, et al. Management of spontaneous bleeding due to hepatocellular carcinoma. *Minerva Chir*. 2002 Jun;57(3):347–56.
 226. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19(17):3725–32.
 227. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2014 Mar;259(3):532–42.
 228. Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK. Management of potentially resectable hepatocellular carcinoma: Prognosis, role of neoadjuvant and adjuvant therapy, and posttreatment surveillance. [Monografía en Internet]. In: Tanabe KK, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
 229. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Sugimachi K. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer*. 1993 Dec 15;72(12):3593–8.
 230. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Mori M. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Sep 1;32(7):773–9.
 231. Lee KT, Lu YW, Wang SN, Chen HY, Chuang SC, Chang WT, et al. The effect of preoperative transarterial chemoembolization of resectable hepatocellular

- carcinoma on clinical and economic outcomes. *J Surg Oncol*. 2009 May 1;99(6):343–50.
232. Wu CC, Ho Y -Z, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng F -K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg*. 1995 Jan;82(1):122–6.
 233. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):1034–42.
 234. Lo CM, Lai EC, Liu CL, Fan ST, Wong J. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography avoid exploratory laparotomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1998 Apr;227(4):527–32.
 235. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K, Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 1987 Oct;11(5):615–21.
 236. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. The use of operative ultrasound in surgery of primary liver tumors. *World J Surg*. 1987 Oct;11(5):610–4.
 237. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1987 Feb;164(2):155–8.
 238. Makuuchi M. Surgical treatment for HCC – Special reference to anatomical resection. *Int J Surg*. 2013 Dec;11:S47–9.
 239. Couinaud C. *Le foie: Études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957.
 240. Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(3):286–91.
 241. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1985 Oct;161(4):346–50.
 242. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2008 May;143(5):607–15.
 243. Kang KJ, Ahn KS. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. *World J Gastroenterol*. 2017;23(7):1139–46.
 244. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. In: *Annals of*

- Surgery. Lippincott, Williams, and Wilkins; 2003. p. 885–93.
245. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A global systematic review and meta-analysis. In: *Annals of Surgical Oncology*. Springer-Verlag; 2013. p. 1203–15.
 246. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative short-term benefits of laparoscopic liver resection: 9000 cases and climbing. *Ann Surg*. 2016;263(4):761–77.
 247. Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Morino S, Sumida Y, et al. Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(63):844–8.
 248. Ramacciato G, D'Angelo F, Baldini R, Petrucciani N, Antolino L, Aurello P, et al. Hepatocellular carcinomas and primary liver tumors as predictive factors for postoperative mortality after liver resection: a meta-analysis of more than 35,000 hepatic resections. *Am Surg*. 2012 Apr;78(4):456–67.
 249. Nathan H, Segev DL, Mayo SC, Choti MA, Cameron AM, Wolfgang CL, et al. National trends in surgical procedures for hepatocellular carcinoma: 1998-2008. *Cancer*. 2012;118(7):1838–44.
 250. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, Zorzi D, Kishi Y, Kaseb AO, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival. *Surgery*. 2009 Apr;145(4):399–405.
 251. Takenaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, Sugimachi K. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? *World J Surg*. 1990 Jan;14(1):123–7.
 252. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065–72.
 253. Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A, Kraus TW, Z'graggen K, et al. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: Analysis of 300 patients. *World J Surg*. 2006 Mar 8;30(3):419–30.
 254. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg*. 1990

- Mar;211(3):277–87.
255. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998 Nov;28(5):1241–6.
 256. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1995 May 1;22(5):522–6.
 257. Nonami T, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, Takagi H. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 1997 Apr 1;173(4):288–91.
 258. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1224–9.
 259. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Jan;245(1):36–43.
 260. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013 Apr;58(4):724–9.
 261. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2001 Jul;234(1):71–8.
 262. Wu CC, Cheng SB, Yeh DC, Wang J, P'eng FK. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified. *Br J Surg*. 2009 Sep;96(9):1049–57.
 263. Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery*. 2007 Feb;141(2):196–202.
 264. Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, Mitunobu M, Fujihara S, Kato T, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1990 Mar 1;65(5):1104–10.
 265. Wang Q, Fiel MI, Blank S, Luan W, Kadri H, Kim KW, et al. Impact of liver fibrosis on prognosis following liver resection for hepatitis B-associated

- hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013 Aug 6;109(3):573–81.
266. Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagorney DM, Belghiti J, Do KA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2001 May;136(5):528–35.
 267. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):776–84.
 268. Dong S, Wang Z, Wu L, Qu Z. Effect of surgical margin in R0 hepatectomy on recurrence-free survival of patients with solitary hepatocellular carcinomas without macroscopic vascular invasion. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(44):e5251.
 269. Parker GA, Lawrence WJ, Horsley JS 3rd, Neifeld JP, Cook D, Walsh J, et al. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Ann Surg*. 1989 May;209(5):567–9.
 270. Zhou X Da, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Zeng-Chen M, Ye SL, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8):1479–86.
 271. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K, Yamaoka Y, Tanaka K, Kobayashi N, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am J Surg*. 1991 Jun;161(6):677–82.
 272. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):544–51.
 273. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplant*. 2004 Oct;10(10):1294–300.
 274. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016 Mar 1;63(3):839–49.
 275. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):532–40.

276. Liu CJ, Lee PH, Lin DY, Wu CC, Jeng L Bin, Lin PW, et al. Heparanase inhibitor PI-88 as adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma after curative resection: A randomized phase II trial for safety and optimal dosage. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):958–68.
277. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1344–54.
278. Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, Cosgrove D, Pawlik TM. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar 5;21(3):758–66.
279. Liu D, Fong DYT, Chan ACY, Poon RTP, Khong PL. Hepatocellular carcinoma: Surveillance CT schedule after hepatectomy based on risk stratification. *Radiology*. 2015;274(1):133–40.
280. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Dec;117:659–76.
281. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968 Sep;168(3):392–415.
282. Calne RY, Williams R. Liver Transplantation in Man—I, Observations on Technique and Organization in Five Cases. *Br Med J*. 1968 Nov;4(5630):535–40.
283. Margarit C, Jaurieta E, Casais L, Maestre P, Osorio A, Fernández de Sevilla A, et al. Orthotopic hepatic transplant: first year of experience. *Med Clin (Barc)*. 1986 Oct 4;87(10):397–402.
284. Registro Español de trasplante hepático.. Memoria de resultados. Disponible en: <http://www.ont.es>; 2016.
285. López Guerra D. Resultados tras la implantación del programa de trasplante hepático en la Comunidad Autónoma de Extremadura [tesis doctoral]. Badajoz: Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Extremadura; 2017.
286. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–700.
287. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al.

- Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1080–6.
288. Bismuth H, Majno P, Adam R. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999 Mar 17;19(03):311–22.
 289. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998 Jun;27(6):1572–7.
 290. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35–43.
 291. Organ Procurement and Transplantation Network. Disponible en <https://optn.transplant.hrsa.gov>. 2016.
 292. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;32(10):702–16.
 293. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11–22.
 294. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook a, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394–403.
 295. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2012 Sep;14(9):635–45.
 296. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, et al. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. Vol. 16, *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012. p. 1897–909.
 297. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. Vol. 21, *Annals of Surgical*

- Oncology. 2014. p. 3096–107.
298. Chapman WC, Klintmalm G, Hemming A, Vachharajani N, Majella Doyle MB, Dematteo R, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in North America: Can hepatic resection still be justified? In: Journal of the American College of Surgeons. 2015. p. 628–37.
 299. Sogawa H, Shrager B, Jibara G, Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz M. Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. HPB (Oxford). 2013 Feb;15(2):134–41.
 300. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
 301. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients at UCLA. Ann Surg. 2007 Sep;246(3):502–9.
 302. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transplant. 2008 Aug;14(8):1107–15.
 303. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour J-F, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. Hepatology. 2015 Jul;62(1):158–65.
 304. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. Am J Transplant. 2008 Apr 1;8(4):839–46.
 305. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. Liver cancer. 2014 May;3(2):108–18.
 306. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. Liver Transplant. 2008 Mar;14(3):272–8.
 307. Dubay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. Ann Surg. 2011 Jan;253(1):166–72.
 308. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andujar R, Pareja E, et al.

- Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2008 Oct;14(10):1449–60.
309. Zheng S, Sen X, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008 Jun;85(12):1726–32.
 310. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transplant*. 2008;14(7):935–45.
 311. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transplant*. 2006 Oct;12(10):1504–11.
 312. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant*. 2002 Oct;8(10):ajlts0080873.
 313. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;31(2):82–91.
 314. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. Vol. 346, *New England Journal of Medicine*. 2002. p. 1074–82.
 315. Liang W, Wu L, Ling X, Schroder PM, Ju W, Wang D, et al. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transplant*. 2012 Oct;18(10):1226–36.
 316. Sarasin F, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1073–9.
 317. Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1570–9.
 318. Kim PTW, Testa G. Living donor liver transplantation in the USA. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5(2):133.
 319. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londoño MC, Fuster J, et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2005

Oct 17;43(1):104–9.

320. de la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006 Dec 15;82(11):1429–35.
321. Heimbach JK, Hirose R, Stock PG, Schladt DP, Xiong H, Liu J, et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1643–50.
322. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):900–9.
323. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):954–60.
324. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997 Dec;226(6):688–703.
325. Graziadei I, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transplant*. 2003 Jun;9(6):557–63.
326. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2005 Jul;11(7):767–75.
327. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002 Jan;50(1):123–8.
328. Sourianarayanane A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, Menon KVN, Quintini C, Hashimoto K, et al. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-

- compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: an outcome analysis. *HPB (Oxford)*. 2012 May;14(5):325–32.
329. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transplant*. 2011 Oct;17(S2):S98–108.
 330. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2007 Feb;13(2):272–9.
 331. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg*. 2011 Sep 1;98(9):1201–8.
 332. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986–994.e3.
 333. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland IV DC, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009 Jul;250(1):141–51.
 334. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera J V., et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):557–64.
 335. Kluger MD, Salceda JA, Laurent A, Tayar C, Duvoux C, Decaens T, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in 313 Western patients: tumor biology and underlying liver rather than tumor size drive prognosis. *J Hepatol*. 2015 May 1;62(5):1131–40.
 336. Roayaie S, Haim M Ben, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: A western experience. *Ann Surg Oncol*. 2000 Dec;7(10):764–70.
 337. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, Tsoulfas G, Younan D, Kashyap R, et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver*

- Transplant. 2007 Jun;13(6):807–13.
338. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Disease Society of America. Last Updated: April 12, 2017. Disponible en www.hcvguidelines.org.
 339. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Key role of immunosuppression. *Liver Transplant*. 2005 May;11(5):497–503.
 340. Shirouzu Y, Ryschich E, Salnikova O, Kerkadze V, Schmidt J, Engelmann G. Rapamycin inhibits proliferation and migration of hepatoma cells in vitro. *J Surg Res*. 2010 Apr;159(2):705–13.
 341. Wang Z, Zhou J, Fan J, Tan CJ, Qiu SJ, Yu Y, et al. Sirolimus inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 May 11;135(5):715–22.
 342. Guba M, Yezhelyev M, Eichhorn ME, Schmid G, Ischenko I, Papyan A, et al. Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF.
 343. Liang W, Wang D, Ling X, Allen Kao A, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transplant*. 2012 Jan 1;18(1):62–9.
 344. Menon K V., Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Feb 1;37(4):411–9.
 345. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zölke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with Hepatocellular carcinoma: A randomized, Multicenter, open-label phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):116–25.
 346. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplant*. 2006 Nov;12(11):1640–8.
 347. Yee ML, Tan HH. Use of everolimus in liver transplantation. Vol. 9, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2017. p. 990–1000.
 348. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Lee SH, Kim SH, Lee WJ, et al. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Percutaneous Radiofrequency Ablation after

- Hepatectomy. *Radiology*. 2004 Jan 1;230(1):135–41.
349. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1201–9.
350. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 1992 May;3(2):291–7.
351. Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD, Siperstein AE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):641–50.
352. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):158–71.
353. Khan MR, Poon RTP, Ng KK, Chan AC, Yuen J, Tung H, et al. Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2007 Dec 1;142(12):1136–43.
354. Head HW, Dodd GD, Dalrymple NC, Prasad SR, El-Merhi FM, Freckleton MW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology*. 2007 Jun;243(3):877–84.
355. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010 Mar;52(3):380–8.
356. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995 Oct;197(1):101–8.
357. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1352–60.
358. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina C Della, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):961–7.
359. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al.

- Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-Year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*. 2012 Apr 13;107(4):569–77.
360. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: A long-term cohort study. *Hepatology*. 2011 Jan 1;53(1):136–47.
 361. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: Treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):655–61.
 362. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):235–40.
 363. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1714–23.
 364. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005 Aug 1;54(8):1151–6.
 365. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb 13;104(2):514–24.
 366. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):453–9.
 367. Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):1–73.
 368. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: An attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD011650.

369. de Baère T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol*. 2003 Sep 23;181(3):695–700.
370. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):441–51.
371. Fonseca AZ, Saad WA, Ribeiro MAJ. Complications after radiofrequency ablation of 233 hepatic tumors. *Oncology*. 2015;89(6):332–6.
372. Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A, Yamada T, Shiraki K, Takei Y, et al. Frequency of and risk factors for complications after liver radiofrequency ablation under CT fluoroscopic guidance in 1500 sessions: single-center experience. *Am J Roentgenol*. 2013 Mar 27;200(3):658–64.
373. Lee KF, Wong J, Hui JWY, Cheung YS, Chong CCN, Fong AKW, et al. Long-term outcomes of microwave versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by surgical approach: A retrospective comparative study. *Asian J Surg*. 2017 Jul;40(4):301–8.
374. Tohme S, Geller DA, Cardinal JS, Chen HW, Packiam V, Reddy S, et al. Radiofrequency ablation compared to resection in early-stage hepatocellular carcinoma. *Hpb*. 2013;15(3):210–7.
375. Dodd GD, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Postablation syndrome. *Am J Roentgenol*. 2005 Jul;185(1):51–7.
376. Curley SA, Stuart KE, Schwartz JM, Carithers RL, Hunter KU. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Transarterial embolization, radiotherapy, and radioembolization. [Monografía en Internet]. In: Tanabe KK, Willett CG, editors. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
377. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, normal findings. *Am J Roentgenol*. 2013 Jan 14;200(1):184–93.
378. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, abnormal findings. Vol. 200, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2013. p. 194–204.

379. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol.* 2001;35:421–30.
380. Curley SA, Stuart KE, Schwartz JM, Carithers RL. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, thermal ablation, and cryoablation. [Monografía en Internet]. In: Tanabe KK, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
381. Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology.* 2007 Dec 13;72(1):98–103.
382. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2007 Nov 15;47(1):82–9.
383. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. Vol. 37, *Cancer Treatment Reviews.* 2011. p. 212–20.
384. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. Vol. 30, *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2007. p. 6–25.
385. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):474–81.
386. Ramsey DE, Kermagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(9 Pt 2):S211-221.
387. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1734–9.
388. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable

- hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1164–71.
389. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1995 May 11;332(19):1256–61.
 390. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol*. 1998 Jul;29(1):129–34.
 391. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with transarterial lipiodol chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):528–38.
 392. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: Oncologic marker of radiologic response, progression and survival. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5734–42.
 393. Castrucci M, Sironi S, De Cobelli F, Salvioni M, Del Maschio A. Plain and gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Abdom Imaging*. 21(6):488–94.
 394. Takayasu K, Arii S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M, Takasaki K, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2000 Sep 23;175(3):699–704.
 395. Llovet J, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429–42.
 396. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind J-FH. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Dec;16(12):1653–9.
 397. Luo J, Guo RP, Lai ECH, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A prospective comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Feb 14;18(2):413–20.

398. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):813–20.
399. Ferrer Puchol MD, la Parra C, Esteban E, Vaño M, Forment M, Vera A, et al. Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiol (English Ed)*. 2011 Jan;53(3):246–53.
400. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb 12;33(1):41–52.
401. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: Results from the PRECISION V randomized trial. *Am J Roentgenol*. 2011 Oct 20;197(4):W562–70.
402. Park JW, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi J Il, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1336–42.
403. Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Nov;74(5):947–54.
404. Chao Y, Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: Final results of the START trial. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):1458–67.
405. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus Sorafenib: A sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. *Oncologist*. 2012 Mar;17(3):359–66.
406. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC:

- The SPACE trial. *J Hepatol*. 2016 May;64(5):1090–8.
407. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak W-Y, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2117–27.
 408. Yan S, Xu D, Sun B. Combination of Radiofrequency Ablation with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov 15;57(11):3026–31.
 409. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun;19(24):3872–82.
 410. Ni J, Liu S, Xu L, Sun H, Chen Y. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Apr;139(4):653–9.
 411. Brown DB, Chapman WC, Cook RD, Kerr JR, Gould JE, Pilgram TK, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):608–15.
 412. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BNJ, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome - Tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer*. 2003 Oct;89(8):1423–7.
 413. Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transplant*. 2013 Feb;19(2):164–73.
 414. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2261–73.
 415. Sueyoshi E, Hayashida T, Sakamoto I, Uetani M. Vascular complications of hepatic artery after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Vol. 195, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2010. p. 245–51.
 416. Kim HC, Jin WC, Lee W, Hwan JJ, Jae HP. Recognizing extrahepatic collateral

- vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. Vol. 25, Radiographics. 2005. p. S25–39.
417. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar;(3):CD004787.
 418. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: Is there proof of survival benefit? J Hepatol. 2012;56:984–6.
 419. Ray CE, Haskal ZJ, Geschwind J-FH, Funaki BS. The use of transarterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a response to the Cochrane Collaboration review of 2011. J Vasc Interv Radiol. 2011 Dec;22(12):1693–6.
 420. Benson AB, D’Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017 May;15(5):563–73.
 421. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Krishnan S, Salem R, Venook AP, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. HPB. 2010 Jun;12(5):313–20.
 422. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1155–1163.e2.
 423. Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, Moore DT, Mauro MA, Dixon RD, et al. Use of Yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2010 Sep;21(9):1377–84.
 424. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2015 Jun;35(6):1715–21.
 425. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):52–64.
 426. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-

- 90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 2013 May;57(5):1826–37.
427. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, Cosgrove D, Edeline J, Hamilton B, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug;7(8):e11234.
 428. Inicio - Portal Ciudadano [Internet]. [cited 2019 Apr 9]. Available from: <https://ciudadano.gobex.es/web/ieex>
 429. Juntaex - Sanidad y Servicios Sociales - Mapa Sanitario y de recursos de Extremadura [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <http://www.juntaex.es/con05/mapa-sanitario-de-extremadura>
 430. Hardwick RH. Centralización de la cirugía del tracto digestivo superior. *Cir Esp*. 2011;89(9):563–4.
 431. Figueras J, Ibáñez L, Ramos E, Valls C, Serrano T, Camprubí I, et al. La resección es un buen tratamiento del hepatocarcinoma sobre el hígado cirrótico en pacientes seleccionados. *Cir Esp*. 2002;71(1):28–33.
 432. Famularo S, Di Sandro S, Giani A, Lauterio A, Sandini M, De Carlis R, et al. Recurrence patterns after anatomic or parenchyma-sparing liver resection for hepatocarcinoma in a western population of cirrhotic atients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):3974–81.
 433. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, et al. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol*. 2017;39(10):1–9.
 434. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*. 2007;141(3):330–9.
 435. Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from China. *JAMA Surg*. 2019;154(3):209–17.
 436. Pérez Saborido B. Valoración de los factores pronósticos en el resultado del tratamiento del hepatocarcinoma mediante trasplante o resección [tesis doctoral]. Madrid: Departamento de Cirugía, Universidad Complutense; 2004.
 437. Alvite M, Pita S, Quintela J, Aguirrezabalaga J, Otero A, Suárez F, et al.

- Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma: experiencia del CHU A Coruña. *Cir Esp*. 2011 Apr;89(4):223–9.
438. Fan ST, Ng IO, Poon RT, Lo CM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg*. 1999 Oct;134(10):1124–30.
 439. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg*. 1997 Dec;226(6):703–4.
 440. Wei X, Zheng W, Yang Z, Liu H, Tang T, Li X, et al. Effect of the intermittent Pringle maneuver on liver damage after hepatectomy: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019 Aug;17(1):142.
 441. Harimoto N, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Maeda T, Kajiyama K, et al. Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*. 2015;199(2):470–7.
 442. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2000;127(6):603–8.
 443. Chau GY, Lui WY, Wu CW. Spectrum and significance of microscopic vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jan;12(1):25–34.
 444. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozaawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2000 Oct;191(4):381–8.
 445. Tsuruta K, Okamoto A, Toi M, Saji H, Takahashi T. Impact of selective Glisson transection on survival of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 49(48):1607–10.
 446. Famularo S, Giani A, Di Sandro S, Sandini M, Giacomoni A, Pinotti E, et al. Does the Pringle maneuver affect survival and recurrence following surgical resection for hepatocellular carcinoma? A western series of 441 patients. *J Surg Oncol*. 2018 Feb;117(2):198–206.
 447. Lee KF, Chong CCN, Cheung SYS, Wong J, Fung AKY, Lok HT, et al. Impact of intermittent Pringle maneuver on long-term survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Result from two combined randomized controlled trials. *World J Surg*. 2019;43(12):3101–9.

448. Amisaki M, Saito H, Tokuyasu N, Sakamoto T, Honjo S, Fujiwara Y. Prognostic value of postoperative complication for early recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(4):323–9.
449. Parker G, Lawrence W, Horsley J, Neifeld J, Cook D, Walsh J, et al. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Ann Surg.* 1989;209(5):569–76.
450. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg.* 2002 Mar;235(3):373–82.
451. Poon RTP, Ng IOL, Fan ST, Lai ECS, Lo CM, Liu CL, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: A study of a prospective cohort. *J Clin Oncol.* 2001 Jun;19(12):3037–44.
452. Kassahun WT. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):151.
453. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003 Feb;38(2):200–7.
454. Zhou YM, Zhang XF, Li B, Sui CJ, Yang JM. Postoperative complications affect early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *BMC Cancer.* 2015;15:689.
455. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prognostic parameters. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1693–4.
456. Pérez De Luque D, López Vallejos P, Montero Álvarez JL, Fraga Rivas E, Barrera Baena P, Costán Rodero G, et al. Supervivencia del paciente trasplantado de hígado por hepatocarcinoma y riesgo de recurrencia tumoral. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2006;98(12):899–906.
457. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2001;233(5):652–9.
458. Bonadio I, Colle I, Geerts A, Smeets P, Berardi G, Praet M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and

- Asan criteria: Long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant*. 2015;29(5):425–33.
459. Hu Z, Zhou J, Wang H, Zhang M, Li S, Huang Y, et al. Survival in liver transplant recipients with hepatitis B- or hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: The Chinese experience from 1999 to 2010. *PLoS One*. 2013;8(4):e61620.
 460. Shabahang M, Franceschi D, Yamashiki N, Reddy R, Pappas PA, Aviles K, et al. Comparison of hepatic resection and hepatic transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(9):881–6.
 461. She WH, Chan ACY, Cheung TT, Lo CM, Chok KSH. Survival outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with normal, high and very high preoperative alpha-fetoprotein levels. *World J Hepatol*. 2018;10(2):308–18.
 462. Pozo-Laderas JC, Rodríguez-Perálvarez M, Muñoz-Villanueva MC, Rivera-Espinar F, Durban-García I, Muñoz-Trujillo J, et al. Predictores pretrasplante de mortalidad precoz en receptores adultos de trasplante hepático en la era MELD-Na. *Med Intensiva*. 2019;43(5):261–9.
 463. Radunz S, Saner FH, Treckmann J, Rekowski J, Theysohn JM, Müller S, et al. Hepatic artery and biliary complications in liver transplant recipients with radioembolization bridging treatment for hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant*. 2017;31(11).
 464. Boteon APC da S, Boteon YL, Vinuela EF, Derosas C, Mergental H, Isaac JR, et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant*. 2018;32(5):e13255.
 465. Dai WC, Chok KSH, Sin SL, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, et al. Impact of intraoperative blood transfusion on long-term outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg*. 2018;88(5):E418–23.
 466. Chao JS, Zhao SL, Ou-Yang SW, Qian YB, Liu AQ, Tang HM, et al. Post-transplant infection improves outcome of hepatocellular carcinoma patients after orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5630–40.
 467. Li X, Huang L, Leng X. Analysis of prognostic factors of more/equal to 10 years of survival for liver cancer patients after liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(12):2465–74.
 468. Piros L, Fehérvári I, Görög D, Nemes B, Szabó J, Gerlei Z, et al. Examinations of

- factors influencing survival of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A single-center experience from Budapest. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2201–6.
469. Fisher R, Kulik L, Freise C, Lok A, RS S, Brown J, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1601–8.
 470. Pérez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, García I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):383–7.
 471. Affonso BB, Galastri FL, Da Motta Leal Filho JM, Nasser F, Falsarella PM, Cavalcante RN, et al. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5687–701.
 472. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
 473. Aktas S, Karakayali H, Moray G, Haberal N, Bilezikci B, Haberal M. Long-term results of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2011 Jun;9(3):187–90.
 474. Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Moonka D. Incidental Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Population Characteristics and Outcomes. *Transpl Proc.* 2009;41(1):219–21.
 475. Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of bridging local-regional therapy on recurrence of hepatocellular carcinoma and survival after orthotopic liver transplantation. *Radiology.* 2017;282(3):869–79.
 476. Zeair S, Rajchert J, Stasiuk R, Cyprys S, Miętkiewski J, Zasada-Cedro K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant.* 2019;24:499–505.
 477. Feng J, Zhu R, Feng D, Yu L, Zhao D, Wu J, et al. Prediction of early recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
 478. Chao SD, Roberts JP, Farr M, Yao FY. Short waitlist time does not adversely impact outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1594–600.
 479. Mehta N, Heimbach J, Lee D, Dodge JL, Harnois D, Burns J, et al. Wait time of

- less than 6 and greater than 18 months predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Proposing a wait time “sweet Spot.” Transplantation. 2017;101(9):2071–8.
480. Liao M, Zhong X, Zhang J, Liu Y, Zhu Z, Wu H, et al. Radiofrequency ablation using a 10-mm target margin for small hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: A prospective randomized trial. *J Surg Oncol*. 2017 Jun;115(8):971–9.
 481. Huang JW, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan LN, Wu H, Chen ZY, et al. Surgical vs percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in dangerous locations. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):123–9.
 482. Lee MW, Kang D, Lim HK, Cho J, Sinn DH, Kang TW, et al. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma < 3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol*. 2020 Jan;
 483. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: Long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol*. 2007;17(3):684–92.